ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película
Entresto 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película
Entresto 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 24,3 mg de sacubitrilo y 25,7 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 48,6 mg de sacubitrilo y 51,4 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 97,2 mg de sacubitrilo y 102,8 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, blanco violáceo, ovalados, biconvexos con los bordes biselados y sin ranura, con la inscripción “NVR” en una cara y “LZ” en la otra. Dimensiones aproximadas del comprimido 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, amarillo pálido, ovalados, biconvexos con los bordes biselados y sin ranura, con la inscripción “NVR” en una cara y “L1” en la otra. Dimensiones aproximadas del comprimido 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, rosa claro, ovalados, biconvexos con los bordes biselados y sin ranura, con la inscripción “NVR” en una cara y “L11” en la otra. Dimensiones aproximadas del comprimido 15,1 mm x 6,0 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Insuficiencia cardiaca en adultos

Entresto está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (ver sección 5.1).

Insuficiencia cardiaca pediátrica

Entresto está indicado en niños y adolescentes a partir de un año de edad para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica sintomática con disfunción sistólica ventricular izquierda (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Consideraciones generales
Entresto no se debe administrar de forma conjunta con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARA II). Debido al riesgo potencial de angioedema cuando se usa de manera concomitante con un inhibidor de la ECA, no se debe iniciar hasta al menos 36 horas después de la interrupción del tratamiento con un inhibidor de ECA (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5).

El valsartán que contiene Entresto es más biodisponible que el valsartán presente en otras formulaciones comercializadas de comprimidos (ver sección 5.2).

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar la siguiente dosis a la hora establecida.

Insuficiencia cardiaca en adultos
La dosis inicial recomendada de Entresto es un comprimido de 49 mg/51 mg dos veces al día, excepto en las situaciones descritas a continuación. La dosis se debe doblar a las 2-4 semanas hasta la dosis objetivo de un comprimido de 97 mg/103 mg dos veces al día, en función de la tolerabilidad del paciente (ver sección 5.1).

Si los pacientes experimentan problemas de tolerabilidad (presión arterial sistólica [PAS] ≤95 mmHg, hipotensión sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal) se recomienda un ajuste de los medicamentos concomitantes, reducción temporal de la dosis o interrupción de Entresto (ver sección 4.4).

En el estudio PARADIGM-HF, Entresto se administró de forma conjunta con otras terapias para la insuficiencia cardiaca, en reemplazo de un inhibidor de la ECA o ARA II (ver sección 5.1). La experiencia en pacientes que no estén tomando inhibidores de la ECA o ARA o tomando dosis bajas de estos medicamentos es limitada, por lo tanto en estos pacientes se recomienda una dosis inicial de 24 mg/26 mg dos veces al día y un aumento lento de dosis (doblando cada 3-4 semanas) (ver "Titration" en la sección 5.1).

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con niveles de potasio sérico >5,4 mmol/l o con PAS <100 mmHg (ver sección 4.4). Debe considerarse una dosis inicial de 24 mg/26 mg dos veces al día en pacientes con PAS ≥100 a 110 mmHg.

Insuficiencia cardiaca pediátrica
La Tabla 1 muestra la dosis recomendada para pacientes pediátricos. Se debe tomar la dosis recomendada vía oral y dos veces al día. Se debe aumentar la dosis cada 2-4 semanas hasta llegar a la dosis objetivo, en función de la tolerancia del paciente.

Los comprimidos recubiertos con película de Entresto no son adecuados para niños con un peso inferior a 40 kg. Para estos pacientes está disponible el granulado en cápsulas para abrir de Entresto.

Tabla 1 Escalado de dosis recomendado

Peso del paciente	Para ser administrado dos veces al día			
	Mitad de la dosis de inicio*	Dosis de inicio	Dosis intermedia	Dosis objetivo
Pacientes pediátricos de menos de 40 kg	0,8 mg/kg[#]	1,6 mg/kg[#]	2,3 mg/kg[#]	3,1 mg/kg[#]
Pacientes pediátricos de al menos 40 kg y menos de 50 kg	0,8 mg/kg[#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pacientes pediátricos de al menos 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Se recomienda la mitad de la dosis de inicio en pacientes que no han estado tomando un inhibidor de la ECA o un ARA II o que hayan estado tomando dosis bajas de estos medicamentos, pacientes con insuficiencia renal (índice de filtración glomerular estimado [eGFR] <60 ml/min/1,73 m^2) y pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver poblaciones especiales).
[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg y 3,1 mg/kg hacen referencia a la cantidad combinada de sacubitrilo y valsartán y son para administrarse usando el granulado.

En pacientes que no están tomando actualmente un inhibidor de la ECA o un ARA II o están tomando dosis bajas de estos medicamentos, se recomienda la mitad de la dosis de inicio. Para pacientes pediátricos con un peso de 40 kg y menos de 50 kg, se recomienda una dosis de inicio de 0,8 mg/kg dos veces al día (utilizando el granulado). Después del inicio, se debe incrementar la dosis hasta la dosis de inicio estándar siguiendo el escalado de dosis recomendado en la Tabla 1 y ajustarse cada 3-4 semanas.

Por ejemplo, un paciente pediátrico con un peso de 25 kg que no ha tomado antes un inhibidor de la ECA debería empezar con la mitad de la dosis de inicio estándar, que corresponde a 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) dos veces al día, administrado como granulado. Después de redondear al número de cápsulas enteras más próximo, esto corresponde a 2 cápsulas de 6 mg/6 mg de sacubitrilo/valsartán dos veces al día.

No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con niveles de potasio sérico >5,3 mmol/l o con PAS < percentil 5 para la edad del paciente. Si los pacientes experimentan problemas de tolerabilidad (PAS < percentil 5 para la edad del paciente, hipotensión sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal), se recomienda un ajuste de la medicación concomitante, una reducción temporal de la dosis o la interrupción de Entresto (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales
Edad avanzada
La dosis debe estar en línea con la función renal del paciente de edad avanzada.

Insuficiencia renal
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m^2).

Debe considerarse la mitad de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m^2). La experiencia clínica es muy limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) (ver sección 5.1) Entresto se debe utilizar con precaución y se recomienda la mitad de la dosis inicial. En pacientes pediátricos con un peso de 40 kg y menos de 50 kg, se recomienda una dosis inicial de 0,8 mg/kg dos veces al día (administrada como granulado). Después del inicio, se debe incrementar la dosis siguiendo el escalado de dosis recomendado cada 2-4 semanas.

No hay experiencia en pacientes con enfermedad renal en estadío final por lo que no se recomienda el uso de Entresto.

Insuficiencia hepática
No se requiere ajuste de dosis cuando se administra Entresto a pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación Child-Pugh A).

La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática moderada es limitada (clasificación Child-Pugh B) o con valores aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) mayores a dos veces el límite superior. Entresto se debe utilizar con precaución en estos pacientes y se recomienda la mitad de la dosis inicial (ver las secciones 4.4 y 5.2). En pacientes pediátricos con un peso de 40 kg a menos de 50 kg, se recomienda una dosis inicial de 0,8 mg/kg dos veces al día (administrada como granulado). Después del inicio, se debe incrementar la dosis siguiendo las recomendaciones de escalado de dosis cada 2-4 semanas.

Entresto está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis (clasificación Child-Pugh C) (ver sección 4.3).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Entresto en niños menores de 1 año. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía oral.
Entresto se puede administrar con o sin comida (ver sección 5.2). Los comprimidos se deben tragar con un vaso de agua. No se recomienda dividir o triturar los comprimidos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Uso concomitante con inhibidores de la ECA (ver las secciones 4.4 y 4.5). Entresto no se debe administrar hasta 36 horas después de la interrupción del tratamiento con inhibidores de la ECA.
- Antecedentes conocidos de angioedema relacionado con el tratamiento previo con inhibidores de la ECA o ARA (ver sección 4.4).
- Angioedema hereditario o idiopático (ver sección 4.4).
- Uso concomitante de medicamentos que contienen aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) (ver las secciones 4.4 y 4.5).
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis (ver sección 4.2).
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

- La combinación de sacubitrilo/valsartán con un inhibidor de la ECA está contraindicada debido al aumento del riesgo de angioedema (ver sección 4.3). Sacubitrilo/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis de un tratamiento con inhibidor de la ECA. Si el tratamiento con sacubitrilo/valsartán se interrumpe, no se debe iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.5).

- No se recomienda la combinación de sacubitrilo/valsartán junto con inhibidores directos de la renina como aliskireno (ver sección 4.5). La combinación de sacubitrilo/valsartán con medicamentos que contienen aliskireno está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o en pacientes con insuficiencia renal (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) (ver las secciones 4.3 y 4.5).

- Entresto contiene valsartán, y por ello no se debe administrar junto con otro medicamento que contenga un ARA (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Hipotensión

No se debe iniciar el tratamiento a menos que la PAS sea ≥100 mmHg para pacientes adultos o percentil ≥5 de PAS para la edad en paciente pediátrico. Los pacientes con PAS por debajo de estos valores no fueron estudiados (ver sección 5.1). Se han notificado casos de hipotensión sintomática en pacientes adultos tratados con sacubitrilo/valsartán durante los ensayos clínicos (ver sección 4.8), especialmente en pacientes ≥65 años, pacientes con enfermedad renal y pacientes con baja PAS (<112 mmHg). Cuando se inicie el tratamiento o durante la fase de escalado de dosis con sacubitrilo/valsartán, la presión sanguínea se debe monitorizar de forma rutinaria. Si se produce hipotensión, se recomienda una reducción temporal de la dosis o la interrupción de sacubitrilo/valsartán (ver sección 4.2). Se debe considerar un ajuste de dosis de diuréticos, antihipertensivos concomitantes y el tratamiento de otras causas de la hipotensión (p. ej.: hipovolemia). Es más probable que ocurra hipotensión sintomática si el paciente tiene disminuido el volumen circulante, p. ej.: por tratamiento diurético, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Se debe corregir el sodio y/o el volumen circulante antes de iniciar el tratamiento con sacubitrilo/valsartán, sin embargo, estas acciones correctoras se deben valorar cuidadosamente frente al riesgo de sobrecarga de volumen.

Insuficiencia renal

La evaluación de pacientes con insuficiencia cardiaca siempre debería incluir una evaluación de la función renal. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada tienen mayor riesgo de desarrollar hipotensión (ver sección 4.2). La experiencia clínica es muy limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR estimada <30 ml/min/1,73m^2) estos pacientes podrían tener un riesgo mayor de hipotensión (ver sección 4.2). No hay experiencia en pacientes con enfermedad renal en estadío final y no se recomienda el uso de sacubitrilo/valsartán.

Empeoramiento de la función renal

El uso de sacubitrilo/valsartán se puede asociar a una disminución de la función renal. El riesgo se puede aumentar de manera adicional por la deshidratación o el uso concomitante de antinflamatorios no esteroideos (AINEs) (ver sección 4.5). Se debe considerar la reducción gradual en pacientes que desarrollen una disminución significativa de la función renal.

Hiperpotasemia

No se debe iniciar el tratamiento si los niveles de potasio sérico son >5.4 mmol/l en pacientes adultos y >5,3 mmol/l en pacientes pediátricos. El uso de sacubitrilo/valsartán se puede asociar con un aumento del riesgo de hiperpotasemia, aunque también se podría presentar hipopotasemia (ver sección 4.8). Se recomienda la monitorización de los niveles séricos de potasio, especialmente en pacientes con factores de riesgo como insuficiencia renal, diabetes mellitus o hipoaldosteronismo, o que toman dietas altas en potasio o en tratamiento con antagonistas de mineralocorticoides (ver sección 4.2). Si los pacientes experimentan hiperpotasemia clínicamente significativa, se recomienda un ajuste de los medicamentos concomitantes o la disminución temporal de la dosis o la interrupción. Si el nivel de potasio sérico es >5,4 mmol/l, se debe considerar la interrupción.

Angioedema

Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán. Si se produce angioedema, sacubitrilo/valsartán se debe interrumpir inmediatamente y se debe instaurar un tratamiento y una monitorización apropiada hasta la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. No se debe volver a administrar. En los casos de angioedema en los que la hinchazón se limitaba a cara y labios, éste se resolvió sin tratamiento, aunque los antihistamínicos han sido útiles en el alivio de los síntomas.

El angioedema asociado con edema de laringe puede ser mortal. Cuando están involucradas la lengua, glotis o la laringe con probabilidad de causar obstrucción de la entrada de aire, se debe administrar rápidamente un tratamiento apropiado, p. ej.: solución de adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml), y/o las medidas necesarias para garantizar el flujo de entrada de aire.

No se han estudiado pacientes con antecedentes previos de angioedema. Dado que podrían tener un riesgo mayor de angioedema, se recomienda precaución si sacubitrilo/valsartán se utiliza en estos pacientes. Sacubitrilo/valsartán está contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior con inhibidores de la ECA o ARA o con angioedema hereditario o idiopático (ver sección 4.3).

Los pacientes de raza negra tienen una susceptibilidad mayor a desarrollar angioedema (ver sección 4.8).

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo valsartán (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con sacubitrilo/valsartán e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Pacientes con estenosis renal arterial

Sacubitrilo/valsartán puede aumentar los niveles de urea en sangre y los de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal. Se requiere precaución en pacientes con estenosis renal arterial y se recomienda la monitorización de la función renal.

Pacientes con clasificación funcional New York Heart Association (NYHA) IV

Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento con sacubitrilo/valsartán en pacientes con clasificación funcional NYHA IV debido a la limitada experiencia clínica en estos pacientes.

Péptido natriurético de tipo B (BNP)

El BNP no es un biomarcador adecuado para la insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán debido a que es un sustrato de la neprilisina (ver sección 5.1).

Pacientes con insuficiencia hepática

La experiencia clínica es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación Child-Pugh B) o con valores AST/ALT más de dos veces mayores al límite superior del rango normal. En estos pacientes, podría aumentarse la exposición y no se ha establecido la seguridad. Se recomienda precaución cuando se utilice en estos pacientes (ver las secciones 4.2 y 5.2). Sacubitrilo/valsartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis (clasificación Child-Pugh C) (ver sección 4.3).

Trastornos psiquiátricos

Se ha asociado el uso de sacubitrilo/valsartán con eventos psiquiátricos como alucinaciones, paranoia y trastornos del sueño en el contexto de eventos psicóticos. Debe considerarse la discontinuación de sacubitrilo/valsartán si un paciente experimenta tales eventos.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 97 mg/103 mg; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones que resultan en contraindicaciones

Inhibidores de la ECA
El uso concomitante de sacubitrilo/valsartán con inhibidores de la ECA está contraindicado dado que la inhibición concomitante de neprilisina (NEP) y ECA puede aumentar el riesgo de angioedema. Sacubitrilo/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis del tratamiento con inhibidores de la ECA. El tratamiento con inhibidores de la ECA no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver las secciones 4.2 y 4.3).

Aliskireno
El uso concomitante de sacubitrilo/valsartán con medicamentos que contienen aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) (ver sección 4.3). No se recomienda la combinación de sacubitrilo/valsartán con inhibidores directos de la renina como el aliskireno (ver sección 4.4). La combinación de sacubitrilo/valsartán con aliskireno está potencialmente asociada con un aumento de la frecuencia de reacciones adversas como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo fallo renal agudo) (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Interacciones que resultan en la no recomendación de uso concomitante

Sacubitrilo/valsartán contiene valsartán y por lo tanto no se debe administrar junto con otro medicamento que contenga un ARA (ver sección 4.4).

Interacciones que requieren precaución

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

Inhibidores de la PDE5 incluyendo sildenafilo
La adición de una dosis única de sildenafilo a sacubitrilo/valsartán en estado estacionario en pacientes con hipertensión se asoció con una reducción significativamente mayor de la presión arterial comparado con la administración de sacubitrilo/valsartán solo. Por ello, se debe tener precaución cuando se inicie sildenafilo u otro inhibidor de la PDE-5 en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán.

Potasio
El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (triamtereno, amilorida), antagonistas mineralocorticoides (p.ej.: espironolactona, eplerenona), suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros fármacos como la heparina), pueden dar lugar a aumentos del potasio sérico y aumentos de la creatinina sérica. Se recomienda la monitorización de potasio sérico si sacubitrilo/valsartán se administra junto con estos agentes (ver sección 4.4).

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)
El uso concomitante de sacubitrilo/valsartán y AINEs en pacientes de edad avanzada, pacientes con el volumen circulante disminuido (incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos) o pacientes con la función renal comprometida, puede producir un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal. Por ello, se recomienda la monitorización de la función renal cuando se inicie o se modifique el tratamiento con sacubitrilo/valsartán en pacientes que tomen AINEs de manera concomitante (ver sección 4.4).

Litio
Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo sacubitrilo/valsartán. Por ello, no se recomienda esta combinación. Si es necesaria la combinación, se recomienda una estrecha monitorización de los niveles séricos de litio. Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad del litio puede aumentar aún más.

Furosemida
La administración concomitante de sacubitrilo/valsartán y furosemida no tuvo efecto en la farmacocinética de sacubitrilo/valsartán pero redujo la C_{max} y la AUC de furosemida en un 50% y en un 28%, respectivamente. Mientras que no hubo cambios relevantes en el volumen urinario, la excreción urinaria de sodio se redujo en las 4 horas y 24 horas después de la co-administración. La dosis media diaria de furosemida no se modificó desde los niveles basales hasta la finalización del ensayo PARADIGM-HF en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán.

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

OATP y MRP2 transportadores
Los metabolitos activos de sacubitrilo (LBQ657) y valsartán son sustratos de OATP1B1, OATP1B3, OAT1 y OAT3; Valsartán es también un sustrato de MRP2. Por lo tanto, la administración de sacubitrilo/valsartán junto con inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (p. ej.: rifampicina, ciclosporina), OAT1 (e.g. tenofovir, cidofovir) o de MRP2 (p. ej.: ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica de LBQ657 o de valsartán. Se debe tener especial precaución cuando se inicie o se finalice el tratamiento concomitante con dichos medicamentos.

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

Interacciones no significativas

No se observaron interacciones clínicamente significativas cuando se administró sacubitrilo/valsartán junto con digoxina, warfarina, hidroclortiazida, amlodipino, omeprazol, carvedilol o combinaciones de levonorgestrel/etinilestradiol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de sacubitrilo/valsartán durante el primer trimestre de embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3).

Valsartán
La evidencia epidemiológica en relación al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no es concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Dado que no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con ARAs, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que se considere esencial la continuación de la terapia con ARA, a las pacientes que planifiquen un embarazo se les debe cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se conozca el embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ARAs y, si es necesario, se debe iniciar un tratamiento alternativo. Se sabe que la exposición al tratamiento con ARAs durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

En el caso de que la exposición a ARAs haya tenido lugar a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda la revisión por ultrasonidos de la función renal y craneal. Los bebés cuyas madres han tomado ARAs se deben observar atentamente para detectar hipotensión (ver sección 4.3).

Sacubitrilo
No hay datos de la utilización de sacubitrilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Sacubitrilo/valsartán
No hay datos de la utilización de sacubitrilo/valsartán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con sacubitrilo/valsartán han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Lactancia

Datos limitados muestran que sacubitrilo y su metabolito activo LBQ657 se excretan en leche materna en cantidades muy pequeñas con una dosis infantil estimada de 0,01% para sacubitrilo y 0,46% para el metabolito activo LBQ657 cuando se administra a mujeres en periodo de lactancia en la dosis de 24 mg/26 mg de sacubitrilo/valsartán, dos veces al día. En los mismos datos, valsartán estuvo por debajo del límite de detección. No hay datos suficientes sobre los efectos de sacubitrilo/valsartán en recién nacidos/niños lactantes. Debido al potencial riesgo de reacciones adversas en recién nacidos/niños lactantes, Entresto no se recomienda en mujeres durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de sacubitrilo/valsartán en la fertilidad humana. No se han demostrado problemas de fertilidad en los ensayos con ratas macho y hembra (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de sacubitrilo/valsartán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Al conducir o utilizar máquinas se debe tener en cuenta que ocasionalmente puede producir mareo o fatiga.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en adultos durante el tratamiento con sacubitrilo/valsartán fueron hipotensión (17,6%), hiperpotasemia (11,6%) e insuficiencia renal (10,1%) (ver sección 4.4). Se notificó angioedema en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán (0,5%) (ver descripción de reacciones adversas seleccionadas).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo al Sistema de Clasificación de Órganos y por intervalos de frecuencia con las más frecuentes en primer lugar utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Lista de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Terminología	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia*	Muy frecuentes
	Hipopotasemia	Frecuentes
	Hipoglucemia	Frecuentes
	Hiponatremia	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Alucinaciones**	Raras
	Trastornos del sueño	Raras
	Paranoia	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuentes
	Cefalea	Frecuentes
	Síncope	Frecuentes
	Mareo postural	Poco frecuentes
	Mioclonia	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Frecuentes
Trastornos vasculares	Hipotensión*	Muy frecuentes
	Hipotensión ortostática	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuentes
	Náusea	Frecuentes
	Gastritis	Frecuentes
	Angioedema intestinal	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Poco frecuentes
	Rash	Poco frecuentes
	Angioedema*	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal*	Muy frecuentes
	Fallo renal (fallo renal, fallo renal agudo)	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Frecuentes
	Astenia	Frecuentes

*Ver descripción de reacciones adversas seleccionadas.
**Incluyendo alucinaciones auditivas y visuales

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Angioedema
Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán. En PARADIGM-HF, se notificó angioedema en un 0,5% de los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán, comparado con un 0,2% de los pacientes tratados con enalapril. Se observó una mayor incidencia de angioedema en pacientes negros tratados con sacubitrilo/valsartán (2,4%) y enalapril (0,5%) (ver sección 4.4).

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

Presión arterial
En PARADIGM-HF, se notificaron hipotensión y baja presión arterial sistólica clínicamente relevante (<90 mmHg y disminuida desde los niveles basales de >20 mmHg) en un 17,6% y 4,76% de los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán comparado con un 11,9% y 2,67% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente.

Insuficiencia renal
En PARADIGM-HF, se notificó insuficiencia renal en un 10,1% de los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán y en un 11,5% de los pacientes tratados con enalapril.

Población pediátrica

En el ensayo PANORAMA-HF, se evaluó la seguridad de sacubitrilo/valsartán en un ensayo aleatorizado, controlado con activo, de 52 semanas con 375 pacientes pediátricos con insuficiencia cardiaca (IC) de 1 mes de edad a <18 años comparado con enalapril. Los 215 pacientes que pasaron al estudio abierto de extensión de largo plazo (PANORAMA-HF OLE) fueron tratados durante una mediana de 2,5 años, hasta 4,5 años. El perfil se seguridad observado en ambos estudios para la población pediátrica fue similar al observado en pacientes adultos. Los datos de seguridad en pacientes de 1 mes a <1 año fueron limitados.

Los datos de seguridad disponibles en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática moderada o insuficiencia renal moderada a grave son limitados.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Los datos disponibles respecto a la sobredosis en humanos son escasos. Se estudió en voluntarios sanos adultos una dosis única de 583 mg de sacubitrilo/617 mg de valsartán y dosis múltiples de 437 mg sacubitrilo/463 mg valsartán (14 días) y fueron bien toleradas.

El síntoma más común de sobredosis es la hipotensión debido al efecto de disminución de la presión arterial de sacubitrilo/valsartán. Se debe instaurar tratamiento sintomático.

Este medicamento es poco probable que se elimine mediante hemodiálisis debido a la alta unión a proteínas (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; Bloqueantes del receptor de la angiotensina II (BRA), otras combinaciones, código ATC: C09DX04

Mecanismo de acción

Sacubitrilo/valsartán presenta el mecanismo de acción de un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina mediante la inhibición simultánea de la neprilisina (endopeptidasa neutra; NEP) a través de LBQ657, metabolito activo de sacubitrilo, y mediante el antagonismo del receptor de la angiotensina II tipo-1 (AT1) a través de valsartán. Los beneficios cardiovasculares complementarios de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca se atribuyen al aumento por LBQ657 de los péptidos degradados por la neprilisina, como los péptidos natriuréticos (PN), y la inhibición simultánea de los efectos de la angiotensina II por el valsartán. Los PN ejercen su acción mediante la activación 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, monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) que podría resultar en vasodilatación, natriuresis y diuresis, el aumento de la tasa de filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal, la inhibición de la liberación de renina y de aldosterona, la reducción de la actividad simpática, y efectos anti-hipertróficos y anti-fibróticos.

Valsartán inhibe los efectos perjudiciales de la de la angiotensina II sobre los sistemas cardiovascular y renal mediante el bloqueo selectivo del receptor AT1, además de inhibir la liberación de aldosterona dependiente de angiotensina II. Esto previene la activación sostenida del sistema renina-angiotensina-aldosterona que resultaría en vasoconstricción, retención de sodio renal y de fluidos, activación del crecimiento celular y proliferación, y el consiguiente remodelado cardiovascular maladaptativo.

Efectos farmacodinámicos

Se evaluaron los efectos farmacodinámicos de sacubitrilo/valsartán tras la administración de dosis únicas y repetidas en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia cardíaca, y éstos son consistentes con la inhibición simultánea de neprilisina y el bloqueo del SRAA. En un ensayo controlado de 7 días con valsartán en pacientes con fracción de eyección reducida (ICFER), la administración de sacubitrilo/valsartán dio lugar a un aumentó inicial de la natriuresis, aumentó la concentración de GMPc en orina, redujo los niveles plasmáticos del fragmento de la región media del propéptido natriurético auricular (MR-proANP) y el fragmento aminoterminal del propéptido natriurético auricular de tipo B (NT-proBNP) comparado con valsartán. En un ensayo de 21 días con pacientes con ICFER, sacubitrilo/valsartán aumentó significativamente el PNA y el GMPc en orina y el GMPc en plasma y redujo el NT-proBNP en plasma, aldosterona y endotelina-1 comparado con la situación basal. También se bloqueó el receptor AT1 como se evidencia en el aumento de la actividad de la renina plasmática y las concentraciones plasmáticas de renina. En el ensayo PARADIGM-HF, sacubitrilo/valsartán redujo el nivel plasmático de NT-proBNP y aumentó el nivel plasmático de BNP y el de GMPc en orina comparado con enalapril. En el ensayo PANORAMA-HF, se observó una reducción de NT-proBNP en las semanas 4 y 12 para sacubitrilo/valsartán (40,2% y 49,8%) y enalapril (18,0% y 44,9%) comparado con el basal. Los niveles de NT-proBNP continuaron descendiendo durante la duración del ensayo con una reducción del 65,1% para sacubitrilo/valsartán y del 61,6% para enalapril en la semana 52 comparado con el basal. El BNP no es un biomarcador adecuado para la insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán debido a que el BNP es un sustrato de la neprilisina (ver sección 4.4). NT-proBNP no es un sustrato de la neprilisina y por ello es un biomarcador más adecuado.

En un exhaustivo ensayo clínico QTc en voluntarios sanos hombres, dosis únicas de sacubitrilo/valsartán 194 mg de sacubitrilo/206 mg de valsartán y 583 mg de sacubitrilo/617 mg de valsartán no tuvieron efectos en la repolarización cardiaca.

Neprilisina es una de las múltiples enzimas involucradas en el aclaramiento β-amiloide (βA) del cerebro y del líquido cefalorraquídeo (LCR). La administración de sacubitrilo/valsartán 194 mg de sacubitrilo/206 mg de valsartán una vez al día durante 2 semanas a voluntarios sanos se asoció con un aumento en el LCR de βA1-38 comparado con placebo; no hubo cambios en las concentraciones de βA1-40 LCR y 1-42. La relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce (ver sección 5.3).

Eficacia clínica y seguridad

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

PARADIGM-HF
PARADIGM-HF fue un ensayo pivotal de Fase 3, multinacional, aleatorizado, doble ciego de 8 442 pacientes en el que se comparó sacubitrilo/valsartán con enalapril, ambos administrados a pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica, clasificación II-IV de NYHA y fracción de eyección reducida (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [LVEF] ≤40% modificada posteriormente a ≤35%) adicionalmente a otro tratamiento para la insuficiencia cardíaca. La variable principal fue la muerte cardiovascular (CV) o la hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC). En la fase de cribado se excluyeron pacientes con PAS <100 mmHg, insuficiencia renal grave (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) e insuficiencia hepática grave por lo que no no han sido estudiados de manera prospectiva.

Previa a la participación en el ensayo, se trató adecuadamente a los pacientes con el tratamiento standard que incluyó inhibidores de la ECA/ARA (>99%), betabloqueantes (94%), antagonistas mineralocorticoides (58%) y diuréticos (82%). La mediana de duración del seguimiento fue de 27 meses y se trató a los pacientes hasta durante 4,3 años.

Se pidió a los pacientes que interrumpieran el tratamiento con inhibidores de la ECA o ARA y que entraran en un periodo secuencial de preinclusión monoenmascarado durante el cual recibieron tratamiento con enalapril 10 mg dos veces al día, seguido de un tratamiento ciego sencillo con sacubitrilo/valsartán 100 mg dos veces al día, aumentando hasta 200 mg dos veces al día (ver sección 4.8 para la discontinuación durante este periodo). En ese momento fueron aleatorizados a un periodo doble ciego del ensayo durante el cual recibieron sacubitrilo/valsartán 200 mg o enalapril 10 mg dos veces al día [sacubitrilo/valsartán (n=4 209); enalapril (n=4 233)].

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

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

Sacubitrilo/valsartán fue superior frente a enalapril, reduciendo el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca a un 21,8% comparado con un 26,5% de los pacientes tratado con enalapril. La reducción absoluta del riesgo fue de un 4,7% para la combinación de muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardiaca, 3,1% para la muerte CV únicamente, y 2,8% para la primera hospitalización por insuficiencia cardiaca únicamente. La reducción relativa del riesgo fue de un 20% frente a enalapril (ver Tabla 3). Este efecto se observó al inicio y se mantuvo a lo largo de la duración del ensayo (ver Figura 1). Ambos componentes contribuyeron a la reducción del riesgo. La muerte súbita representó un 45% de muertes cardiovasculares y se redujo en un 20% en los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán comparado con los pacientes tratados con enalapril (cociente de riesgos instantáneos [HR] 0,80, p=0,0082). Los fallos de bomba representaron un 26% de las muertes cardiovasculares y se redujeron un 21% en los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán comparado con los pacientes tratados con enalapril (HR 0,79, p=0,0338).

Esta reducción del riesgo se observó de manera consistente en los subgrupos incluyendo: sexo, edad, raza, geografía, clasificación NYHA (II/III), fracción de eyección, función renal, antecedentes de diabetes o hipertensión, tratamiento previo para la insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular.

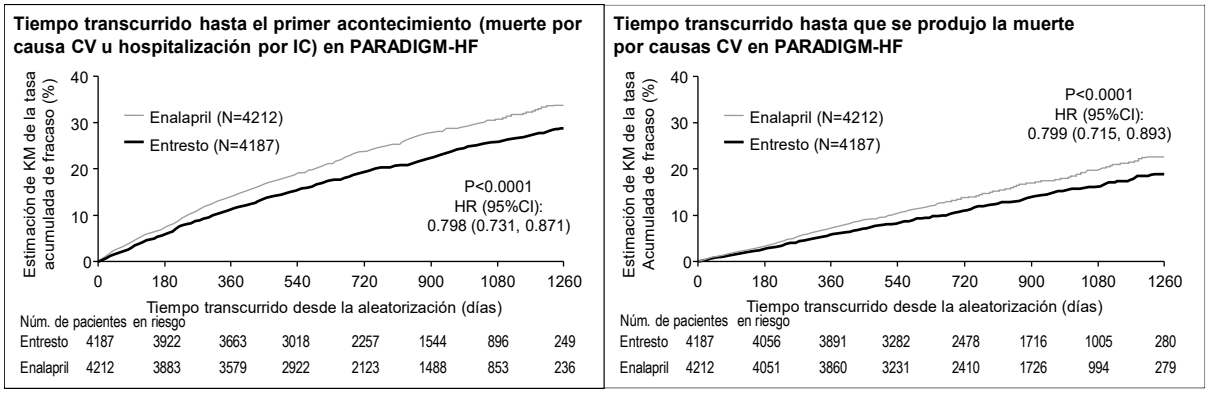
Sacubitrilo/valsartán mejoró la supervivencia con una reducción significativa en la mortalidad de un 2,8% (sacubitrilo/valsartán, 17%, enalapril 19,8%). La reducción relativa del riesgo fue del 16% comparado con enalapril (ver Tabla 3).

Tabla 3 Efecto del tratamiento en la variable principal, sus componentes y mortalidad por todas las causas durante un seguimiento medio de 27 meses

	Sacubitrilo/ valsartán N=4 187[♯] n (%)	**Enalapril N=4 212[♯] n (%)**	**Cociente de riesgos instantáneos (HR) (IC del 95%)**	**Reducción relativa del riesgo**	**Valor p*** **
Variable principal de valoración compuesta: muerte por causas CV y hospitalización por IC*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Componentes individuales de la variable principal de valoración compuesta					
Muerte por causas CV**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Primera hospitalización por IC	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Variable de valoración secundaria					
Mortalidad por todas las causas	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

*La variable principal se definió como el tiempo hasta el primer acontecimiento de muerte CV u hospitalización por IC.
**La muerte por causas CV incluye todos los pacientes que fallecieron hasta la fecha de corte independientemente de que hubiera hospitalización previa.
***Valor p en la prueba unilateral.
[♯] Grupo completo de análisis.

Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier correspondientes a la variable principal de valoración compuesta y a su componente de muerte por causas CV



TITRATION

TITRATION fue un estudio de seguridad y tolerabilidad de 12 semanas en 538 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clasificación II-IV de NYHA) y disfunción sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤35%) o bien no tratados con inhibidores de la ECA ni con ARA o bien tratados con dosis variables de inhibidores de la ECA o de ARA antes de la entrada en el estudio. Los pacientes recibieron una dosis inicial de sacubitrilo/valsartán 50 mg dos veces al día y se les aumentó la dosis a 100 mg dos veces al día y posteriormente a la dosis objetivo de 200 mg dos veces al día en un plazo de 3 o 6 semanas.

Fueron capaces de completar o mantener sacubitrilo/valsartán 200 mg más pacientes no tratados con inhibidores de la ECA ni con ARA o en tratamiento a dosis bajas (equivalente a <10 mg enalapril/día) cuando se aumentó la dosis durante 6 semanas (84,8%) que cuando se aumentó durante 3 semanas (73,6%). En total, 76% de los pacientes completaron y mantuvieron la dosis objetivo de sacubitrilo/valsartán 200 mg dos veces al día sin ninguna interrupción o reducción de dosis durante 12 semanas.

Población pediátrica

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, fue un ensayo de Fase 3, multinacional, aleatorizado, doble ciego que comparó sacubitrilo/valsartán y enalapril en 375 pacientes pediátricos de 1 mes a <18 años con insuficiencia cardiaca debida a disfunción sistólica sistémica del ventrículo izquierdo (FEVI ≤45% o fracción de acortamiento ≤22,5%). El objetivo primario fue determinar si sacubitrilo/valsartán fue superior a enalapril en pacientes pediátricos con IC durante un tratamiento de 52 semanas de duración en base a un objetivo de punto final de rango global. El objetivo primario de rango global se derivó de la clasificación de pacientes (de peor a mejor resultado) en base a eventos clínicos como muerte, inicio de soporte vital mecánico, listado para transplante cardiaco urgente, empeoramiento de la IC, medidas de capacidad funcional (clasificación NYHA/ROSS) y síntomas de IC notificados por el paciente (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Se excluyeron del estudio los pacientes con ventrículo derecho sistémico o ventrículos individuales y pacientes con cardiomiopatía restrictiva o hipertrófica. La dosis objetivo de mantenimiento de sacubitrilo/valsartán fue 2,3 mg/kg dos veces al día en pacientes pediátricos de 1 mes a <1 año y 3,1 mg/kg dos veces al día en pacientes de 1 a <18 años con una dosis máxima de 200 mg dos veces al día. La dosis objetivo de mantenimiento de enalapril fue 0,15 mg/kg dos veces al día en pacientes pediátricos de 1 mes a <1 año y 0,2 mg/kg dos veces al día en pacientes de 1 a <18 años con una dosis máxima de 10 mg dos veces al día.

En el ensayo, 9 pacientes tenían 1 mes y <1 año, 61 pacientes tenían 1 año y <2 año, 85 pacientes tenían 2 y <6 años y 220 pacientes tenían 6 y <18 años. En basal, el 5,7% de los pacientes era clase I de NYHA/ROSS, 69,3% era clase II, 14,4% era class III y 0,5% era clase IV. La FEVI media era de 32%. Las causas subyacentes más comunes de insuficiencia cardiaca fueron la relacionadas con una miocardiopatía (63,5%). Antes de la participación en el ensayo, los pacientes estaban más comúnmente tratados con inchibidores de la ECA/ARAs (93%), betabloquetantes (70%), antagonistas de la aldosterona (70%) y con diuréticos (84%).

El Mann-Whitney Odds para el objetivo primario de rango global fue de 0,907 (95% CI 0,72, 1,14), numéricamente a favor de sacubitrilo/valsartán (ver Tabla 4). Sacubitrilo/valsartán y enalapril mostraron mejorías clínicas relevantes en los objetivos secundarios de clasificación NYHA/ROSS y modificación de la clasificación PGIS comparado con el basal. A la semana 52, los cambios en la clasificación funcional desde los niveles basales fueron: mejoría en 37,7% y 34,0%; inalterado en 50,6% y 56,6%; empeoramiento en 11,7% y 9,4% de los pacientes para sacubitrilo/valsartán y enalapril respectivamente. De manera similar, los cambios en la clasificación PGIS desde los niveles basales fueron: mejoría en 35,5% y 34,8%; inalterado en 48,0% y 47,5%; empeoramiento en 16,5% y 17,7% de los pacientes para sacubitrilo/valsartán y enalapril respectivamente. Se redujo significativamente el NT-proBNP desde el nivel basal en ambos grupos de tratamiento. La magnitud de la reducción de NT-proBNP con Entresto fue similar a la observada en la insuficiencia cardiaca en adultos en PARADIGM-HF. Debido a la mejoría de los resultados de sacubitrilo/valsartán y a la reducción de NT-proBNP en PARADIGM-HF, las reducciones en NT-proBNP junto con las mejorías sintomáticas y funcionales desde los niveles basales vistos en PANORAMA-HF se consideraron una base racional para aportar beneficios clínicos en pacientes pediátricos con insuficiencia cardiaca. Hubo muy pocos pacientes de edad inferior a 1 año para evaluar la eficacia de sacubitrilo/valsartán en este grupo de edad.

Tabla 4 Efectos del tratamiento para el objetivo primario de rango global en PANORAMA-HF

	Sacubitrilo/valsartán N=187	**Enalapril N=188**	**Efecto del tratamiento**
Objetivo primario de rango global	Probabilidad de resultado favorable (%)*	Probabilidad de resultado favorable (%)*	Odds** (95% CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

*La probabilidad de resultado favorable o probabilidad Mann-Whitney (MWP) para el tratamiento administrado, se estimó en base al porcentaje de ganancia en comparaciones por parejas de la clasificación en el rango global entre los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán frente a los pacientes tratados con enalapril (cada clasificación mayor cuenta como una ganancia y cada clasificación igual cuenta como media ganancia).
**Se calculó el Mann-Whitney Odds como el estimado MWP para enalapril dividido por el estimado MWP para sacubitrilo/valsartán, con posibilidades <1 a favor de sacubitrilo/valsartán y >1 a favor de enalapril.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El valsartán que contiene sacubitrilo/valsartán es más biodisponible que el valsartán en otras formulaciones en comprimidos; 26 mg, 51 mg, y 103 mg de valsartán en sacubitrilo/valsartán es equivalente a 40 mg, 80 mg y 160 mg de valsartán en otras formulaciones en comprimidos, respectivamente.

Población adulta

Absorción
Tras la administración oral, sacubitrilo/valsartán se disocia en valsartán y en el profármaco sacubitrilo. Sacubitrilo posteriormente se metaboliza al metabolito activo LBQ657. Éstos alcanzan las concentraciones plasmáticas pico a las 2 horas, 1 hora, y 2 horas, respectivamente. La biodisponibilidad oral absoluta de sacubitrilo y valsartán se estima que es más de 60% y 23%, respectivamente.

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

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

Biotransformación
Por la acción de carboxilesterasas 1b y 1c, sacubitrilo se biotransforma rápidamente en LBQ657, que posteriormente no se metaboliza en una proporción significativa. Valsartán se metaboliza mínimamente, solo alrededor de un 20% de la dosis se transforma en metabolitos. Se ha identificado en plasma un hidroxilmetabolito de valsartán a concentraciones bajas (<10%).

Debido a que el metabolismo de sacubitrilo y valsartán mediado por la enzima CYP450 es mínimo, la administración junto con medicamentos que afectan a las enzimas del CYP450 no se espera que tenga un impacto en la farmacocinética.

Los estudios *in vitro* de metabolismo indican que el potencial de interacción medicamentosa por CYP450 es bajo dado que el metabolismo de sacubitrilo/valsartán por las enzimas CYP450 es bajo. Sacubitrilo/valsartán no induce ni inhibe las enzimas del CYP450.

Eliminación
Tras la administración oral, un 52-68% de sacubitrilo (principalmente como LBQ657) y ~13% de valsartán y sus metabolitos se excretan en orina; 37-48% de sacubitrilo (principalmente como LBQ657) y 86% de valsartán y sus metabolitos se excretan en heces.

Sacubitrilo, LBQ657 y valsartán se eliminan en plasma con una semivida de eliminación ($T_{½}$) media de aproximadamente 1,43 horas, 11,48 horas y 9,90 horas, respectivamente.

Linealidad/no-linealidad
La farmacocinética de sacubitrilo, LBQ657 y valsartán fue aproximadamente lineal en un rango de dosis de sacubitrilo/valsartán de 24 mg de sacubitrilo/26 mg de valsartán a 97 mg de sacubitrilo/103 mg de valsartán.

Poblaciones especiales

Edad avanzada
La exposición de LBQ657 y valsartán aumenta en los pacientes de más de 65 años de edad en un 42% y 30%, respectivamente, comparado con personas más jóvenes.

Insuficiencia renal
Se observó una correlación entre la función renal y la exposición sistémica de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. La exposición de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada (30 ml/min/1,73 m^2 ≤ eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) y grave (15 ml/min/1,73 m^2 ≤ eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) fue 1,4 veces y 2,2 veces superior comparada con pacientes con insuficiencia renal leve (60 ml/min/1,73 m^2 ≤ eGFR <90 ml/min/1,73 m^2), el mayor grupo de pacientes reclutados en PARADIGM-HF. La exposición de valsartán fue similar en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave comparada con pacientes con insuficiencia renal leve. No se han llevado a cabo ensayos en pacientes en diálisis. Sin embargo, LBQ657 y valsartán se unen en alto grado a proteínas plasmáticas y por ello es improbable que se elimine de manera efectiva con diálisis.

Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la exposición a sacubitrilo aumentó en 1,5 y 3,4 veces, LBQ657 aumentó en 1,5 y 1,9 veces y valsartán aumentó en 1,2 y 2,1 veces, respectivamente, comparado con individuos sanos. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, las exposiciones a concentraciones libres de LBQ657 aumentaron en 1,47 y 3,08 veces respectivamente, y las exposiciones a concentraciones libres de valsartán aumentaron en 1,09 y 2,20 veces respectivamente, comparado con individuos sanos. Sacubitrilo/valsartán no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Efecto del sexo
La farmacocinética de sacubitrilo/valsartán (sacubitrilo, LBQ657 y valsartán) es similar entre hombres y mujeres.

Población pediátrica

Se evaluó la farmacocinética de sacubitrilo/valsartán en pacientes pediátricos con insuficiencia cardiaca de 1 mes a <1 año y de 1 año a <18 años y se vió que el perfil farmacocinético de sacubitrilo/valsartán fue similar en pacientes pediátricos y en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos (incluyendo estudios con los componentes sacubitrilo y valsartán y/o sacubitrilo/valsartán) no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Fertilidad, reproducción y desarrollo

El tratamiento con sacubitrilo/valsartán durante la organogénesis produjo un aumento de la letalidad embriofetal en ratas a dosis ≥49 mg de sacubitrilo/51 mg de valsartán/kg/día (≤0,72 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) según el AUC) y en conejos a dosis ≥4,9 mg de sacubitrilo/5,1 mg de valsartán/kg/día (2 veces y 0,03 veces la DMRH según el AUC del valsartán y el LBQ657, respectivamente). Es teratogénico de acuerdo a la baja incidencia de hidrocefalia fetal, asociada con dosis tóxicas maternales que se observaron en conejos a dosis de sacubitrilo/valsartán de ≥4,9 mg de sacubitrilo/5,1 mg de valsartán/kg/día. Se observaron anormalidades cardiovasculares (principalmente cardiomegalia) en fetos de conejos a dosis maternales no tóxicas (1,46 mg sacubitrilo/1,54 mg valsartán/kg/día). Se observó un ligero aumento de las variaciones en dos esqueletos fetales (esternebra deformada, osificación bilateral de esternebra) en conejos a una dosis de sacubitrilo/valsartán de 4,9 mg sacubitrilo/5,1 mg valsartán/kg/día. Los efectos adversos embriofetales de sacubitrilo/valsartán se atribuyen a la actividad de los receptores antagonistas de la angiotensina (ver sección 4.6).

El tratamiento con sacubitrilo durante la organogénesis resultó en letalidad embriofetal y toxicidad embriofetal (disminución del peso corporal fetal y malformaciones en el esqueleto) en ratones a dosis asociadas con toxicidad materna (500 mg/kg/día; 5,7 veces la dosis máxima recomendada en humanos DMRH en base al AUC de LBQ657. Se observó un ligero aumento generalizado en la osificación a dosis >50 mg/kg/día. No se observó evidencia de toxicidad embiofetal o teratogenicidad en ratas tratadas con sacubitrilo. El nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) embriofetal de sacubitrilo fue de al menos 750 mg/kg/día en ratas y 200 mg/kg/día en conejos (2,2 veces la DMRH en base del AUC de LBQ657).

Los estudios de desarrollo pre y postnatal en ratas llevados a cabo con sacubitrilo a altas dosis de hasta 750 mg/kg/día (2,2 veces la DMRH según el AUC) y valsartán a dosis de hasta 600 mg/kg/día (0,86 veces la DMRH según el AUC) indican que el tratamiento con sacubitrilo/valsartán durante la organogénesis, gestación y lactancia puede afectar al desarrollo y a la supervivencia de las crías.

Otros resultados preclínicos

Sacubitrilo/valsartán
Se evaluaron los efectos de sacubitrilo/valsartán sobre las concentraciones de β-amiloide en LCR y tejido cerebral en monos cinomolgus jóvenes (2-4 años) tratados con sacubitrilo/valsartán (24 mg de sacubitrilo/26 mg de valsartán/kg/día) durante dos semanas. En este estudio el aclaramiento de βA en LCR de monos cinomolgus se redujo, aumentando los niveles de βA1-40, 1-42 y 1-38 en LCR; no hubo aumento correspondiente en los niveles de βA en el cerebro. En un ensayo de dos semanas en voluntarios sanos no se observaron aumentos en LCR de βA1-40 y 1-42 (ver sección 5.1). Además, en un ensayo toxicológico en monos cinomolgus tratados con sacubitrilo/valsartán a 146 mg de sacubitrilo/154 mg de valsartán/kg/día durante 39 semanas, no hubo evidencia de placas amiloides en el cerebro. El contenido de amiloide sin embargo no se midió cuantitativamente en este estudio.

Sacubitrilo
En ratas jóvenes tratadas con sacubitrilo (7 a 70 días de vida), hubo una reducción en el desarrollo de la masa ósea relacionada con la edad y en la elongación ósea de aproximadamente 2 veces la exposición del AUC al metabolito activo de sacubitrilo, LBQ657, en base a la dosis pediátrica de sacubitrilo/valsartán de 3,1 mg/kg dos veces al día. Se desconoce el mecanismo de estos hallazgos en ratas jóvenes, y por lo tanto la relevancia en la población pediátrica. Un estudio en ratas adultas mostró solo un efecto mínimo transitorio de la inhibición de la densidad mineral ósea pero no en otros parámetros relevantes para el crecimiento óseo, sugiriendo no efectos relevantes de sacubitrilo en huesos en la población de pacientes adultos en condiciones normales. Sin embargo, no se puede descartar una interferencia moderada transitoria de sacubitrilo con la fase temprana de curación de fractura en adultos. Los datos clínicos en pacientes pediátricos (ensayo PANORAMA-HF) no mostró evidencia de que sacubitrilo/valsartán tenga impacto en el peso corporal, altura, perímetro cefálico y tasa de fractura. No se midió la densidad ósea en el ensayo. Los datos a largo plazo en pacientes pediátricos (PANORAMA-HF OLE) no mostraron evidencia de efectos adversos de sacubitrilo/valsartán en el crecimiento (óseo) o en la tasa de fracturas.

Valsartán
En ratas jóvenes tratadas con valsartán (7 a 70 días de vida), dosis bajas de 1 mg/kg/día produjeron cambios renales persistentes irreversibles consistentes en nefropatía tubular (a veces acompañada de necrosis tubular epitelial) y dilatación pélvica. Estos cambios renales representan un efecto farmacológico exagerado esperado de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II; tales efectos se observan si las ratas se tratan durante los 13 primeros días de vida. Este periodo coincide con 36 semanas de gestación en humanos, que se podría ocasionalmente ampliar hasta las 44 semanas tras la concepción en humanos. La maduración de la función renal es un proceso constante durante el primer año de vida en humanos. De este modo, no se puede descartar relevancia clínica en pacientes pediátricos de menos de 1 año de edad, mientras que los datos preclínicos no indican un problema de seguridad en pacientes pediátricos mayores de 1 año.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución
Crospovidona, tipo A
Estearato de magnesio
Talco
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película
Hipromelosa, sustituida tipo 2910 (3 mPa·s)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (4000)
Talco
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película
Hipromelosa, sustituida tipo 2910 (3 mPa·s)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (4000)
Talco
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película
Hipromelosa, sustituida tipo 2910 (3 mPa·s)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (4000)
Talco
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Entresto se suministran en blísteres de PVC/PVDC y en frascos de HDPE con sello de inducción y tapón de rosca de polipropileno a prueba de niños.

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película

Tamaño de envase:
- 14, 20, 28, 56 o 196 comprimidos recubiertos con película en blísteres y envases múltiples que contienen 196 (7 envases de 28) comprimidos recubiertos con película en blísteres.
- 60 comprimidos recubiertos con película en frascos.

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película

Tamaño de envase:
- 14, 20, 28, 56, 168 o 196 comprimidos recubiertos con película en blísteres y envases múltiples que contienen 168 (3 envases de 56) o 196 (7 envases de 28) comprimidos recubiertos con película en blísteres.
- 60 comprimidos recubiertos con película en frascos.

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película

Tamaño de envase:
- 14, 20, 28, 56, 168 o 196 comprimidos recubiertos con película en blísteres y envases múltiples que contienen 168 (3 envases de 56) o 196 (7 envases de 28) comprimidos recubiertos con película en blísteres
- 60 comprimidos recubiertos con película en frascos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/15/1058/001
EU/1/15/1058/008-010
EU/1/15/1058/017-018
EU/1/15/1058/025

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/15/1058/002-004
EU/1/15/1058/011-013
EU/1/15/1058/019-020
EU/1/15/1058/026

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/15/1058/005-007
EU/1/15/1058/014-016
EU/1/15/1058/021-022
EU/1/15/1058/027

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 noviembre 2015
Fecha de la última renovación: 25 junio 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entresto 6 mg/6 mg granulado en cápsulas para abrir
Entresto 15 mg/16 mg granulado en cápsulas para abrir

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Entresto 6 mg/6 mg granulado en cápsulas para abrir

Cada cápsula contiene cuatro gránulos equivalente a 6,1 mg de sacubitrilo y 6,4 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

Entresto 15 mg/16 mg granulado en cápsulas para abrir

Cada cápsula contiene diez gránulos equivalente a 15,18 mg de sacubitrilo y 16,07 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado en cápsulas para abrir (gránulos en cápsula)

Los gránulos son de color blanco o ligeramente amarillo y de forma redondeada, biconvexos y de aproximadamente 2 mm de diámetro. Se presentan en cápsulas duras que deben abrirse antes de la administración.

Entresto 6 mg/6 mg granulado en cápsulas para abrir

La cápsula consiste en una tapa de color blanco, con la inscripción “04” en rojo y con un cuerpo transparente con la inscripción “NVR” en rojo. Hay una flecha impresa tanto en el cuerpo como en la tapa.

Entresto 15 mg/16 mg granulado en cápsulas para abrir

La cápsula consiste en una tapa de color amarillo, con la inscripción “10” en rojo y con un cuerpo transparente con la inscripción “NVR” en rojo. Hay una flecha impresa tanto en el cuerpo como en la tapa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Insuficiencia cardiaca pediátrica

Entresto está indicado en niños y adolescentes a partir de un año de edad para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica sintomática con disfunción sistólica ventricular izquierda (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Consideraciones generales
Entresto no se debe administrar de forma conjunta un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARA). Debido al riesgo potencial de angioedema cuando se usa de manera concomitante con un inhibidor de la ECA, no se debe iniciar durante al menos 36 horas después de la interrupción del tratamiento con un inhibidor de ECA (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5).

El valsartán que contiene Entresto es más biodisponible que el valsartán presente en otras formulaciones comercializadas de comprimidos (ver sección 5.2).

Si se olvida una dosis de Entresto, el paciente debe tomar la siguiente dosis a la hora establecida.

Insuficiencia cardiaca pediátrica
La Tabla 1 muestra la dosis recomendada para pacientes pediátricos. Se debe tomar la dosis recomendada vía oral y dos veces al día. Se debe aumentar la dosis cada 2-4 semanas hasta llegar a la dosis objetivo, en función de la tolerancia del paciente.

La dosis más baja recomendada es 6 mg/6 mg. Las dosis se pueden redondear hacia arriba o hacia abajo hasta la combinación más cercana de las cápsulas enteras de 6 mg/6 mg y/o 15 mg/16 mg. Caundo se redondee la dosis hacia arriba o hacia abajo durante la fase de escalado, se debe considerar un aumento progresivo para garantizar la dosis objetivo.

Para pacientes con un peso mayor de 40 kg, se puede utilizar Entresto comprimidos recubiertos con película.

Tabla 1 Escalado de dosis recomendado

Peso del paciente	Para ser administrado dos veces al día			
	Mitad de la dosis de inicio*	Dosis de inicio	Dosis intermedia	Dosis objetivo
Pacientes pediátricos de menos de 40 kg	0,8 mg/kg[#]	1,6 mg/kg[#]	2,3 mg/kg[#]	3,1 mg/kg[#]
Pacientes pediátricos de al menos 40 kg y menos de 50 kg	0,8 mg/kg[#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pacientes pediátricos de al menos 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Se recomienda la mitad de la dosis de inicio en pacientes que no han estado tomando un inhibidor de la ECA o un ARA II o que hayan estado tomando dosis bajas de estos medicamentos, pacientes con insuficiencia renal (índice de filtración glomerular estimado [eGFR] <60 ml/min/1,73 m^2) y pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver poblaciones especiales).
[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg y 3,1 mg/kg hacen referencia a la cantidad combinada de sacubitrilo/valsartán y son para administrarse usando los gránulos recubiertos con película.

En pacientes que no están tomando actualmente un inhibidor de la ECA o un ARA II o están tomando dosis bajas de estos medicamentos, se recomienda la mitad de la dosis de inicio. Para pacientes pediátricos con un peso de 40 kg y menos de 50 kg, se recomienda una dosis de inicio de 0,8 mg/kg dos veces al día (utilizando el granulado). Después del inicio, se debe incrementar la dosis hasta la dosis de inicio estándar siguiendo el escalado de dosis recomendado en la Tabla 1 y ajustarse cada 3-4 semanas.

Por ejemplo, un paciente pediátrico con un peso de 25 kg que no ha tomado antes un inhibidor de la ECA debería empezar con la mitad de la dosis de inicio estándar, que corresponde a 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) dos veces al día, administrado como granulado. Después de redondear al número de cápsulas enteras más próximo, esto corresponde a 2 cápsulas de 6 mg/6 mg de sacubitrilo/valsartán dos veces al día.

No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con niveles de potasio sérico >5,3 mmol/l o con presión arterial sistólica (PAS) < percentil 5 para la edad del paciente. Si los pacientes experimentan problemas de tolerabilidad (PAS < percentil 5 para la edad del paciente, hipotensión sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal), se recomienda un ajuste de la medicación concomitante, una reducción temporal de la dosis o la interrupción de Entresto (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m^2).

Debe considerarse la mitad de la dosis inicial de 24 mg/26 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m^2). La experiencia clínica es muy limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) (ver sección 5.1), Entresto se debe utilizar con precaución y se recomienda la mitad de la dosis inicial. En pacientes pediátricos con un peso de 40 kg y menos de 50 kg, se recomienda una dosis inicial de 0,8 mg/kg dos veces al día (administrada como gránulos recubiertos con película). Después del inicio, se debe incrementar la dosis siguiendo el escalado de dosis recomendado cada 2-4 semanas.

No hay experiencia en pacientes con enfermedad renal en estadío final por lo que no se recomienda el uso de Entresto.

Insuficiencia hepática
No se requiere ajuste de dosis cuando se administra Entresto a pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación Child-Pugh A).

La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática moderada es limitada (clasificación Child-Pugh B) o con valores aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) mayores a dos veces el límite superior. Entresto se debe utilizar con precaución en estos pacientes y se recomienda la mitad de la dosis inicial (ver las secciones 4.4 y 5.2). En pacientes pediátricos con un peso de 40 kg a menos de 50 kg, se recomienda una dosis inicial de 0,8 mg/kg dos veces al día. Después del inicio, se debe incrementar la dosis siguiendo las recomendaciones de escalado de dosis cada 2-4 semanas.

Entresto está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis (clasificación Child-Pugh C) (ver sección 4.3).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Entresto en niños menores de 1 año. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía oral.

Entresto granulado se administra abriendo la cápsula y vertiendo el contenido en una pequeña porción de comida blanda (1 a 2 cucharitas). La comida que contiene el granulado debe consumirse inmediatamente. Los pacientes podrían recibir las cápsulas de 6 mg/6 mg (tapa blanca) o las de 15 mg/16 mg (tapa amarilla) o ambas para alcanzar las dosis requeridas (ver sección 6.6). La cápsula no debe tragarse. Las cápsulas vacías deben desecharse tras el uso y no deben tragarse.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Uso concomitante con inhibidores de la ECA (ver las secciones 4.4 y 4.5). Entresto no se debe administrar hasta 36 horas después de la interrupción del tratamiento con inhibidores de la ECA.
- Antecedentes conocidos de angioedema relacionado con el tratamiento previo con inhibidores de la ECA o ARA (ver sección 4.4).
- Angioedema hereditario o idiopático (ver sección 4.4).
- Uso concomitante de medicamentos que contienen aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) (ver las secciones 4.4 y 4.5).
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis (ver sección 4.2).
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

- La combinación de sacubitrilo/valsartán con un inhibidor de la ECA está contraindicada debido al aumento del riesgo de angioedema (ver sección 4.3). Sacubitrilo/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis de un tratamiento con inhibidor de la ECA. Si el tratamiento con sacubitrilo/valsartán se interrumpe, no se debe iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.5).

- No se recomienda la combinación de sacubitrilo/valsartán junto con inhibidores directos de la renina como aliskireno (ver sección 4.5). La combinación de sacubitrilo/valsartán con medicamentos que contienen aliskireno está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o en pacientes con insuficiencia renal (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) (ver las secciones 4.3 y 4.5).

- Entresto contiene valsartán, y por ello no se debe administrar junto con otro medicamento que contenga un ARA (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Hipotensión

No se debe iniciar el tratamiento a menos que la PAS sea ≥100 mmHg para pacientes adultos o percentil ≥5 de PAS para la edad en paciente pediátrico. Los pacientes con PAS por debajo de estos valores no fueron estudiados (ver sección 5.1). Se han notificado casos de hipotensión sintomática en pacientes adultos tratados con sacubitrilo/valsartán durante los ensayos clínicos (ver sección 4.8), especialmente en pacientes ≥65 años, pacientes con enfermedad renal y pacientes con baja PAS (<112 mmHg). Cuando se inicie el tratamiento o durante la fase de escalado de dosis con sacubitrilo/valsartán, la presión sanguínea se debe monitorizar de forma rutinaria. Si se produce hipotensión, se recomienda una reducción temporal de la dosis o la interrupción de sacubitrilo/valsartán (ver sección 4.2). Se debe considerar un ajuste de dosis de diuréticos, antihipertensivos concomitantes y el tratamiento de otras causas de la hipotensión (p. ej.: hipovolemia). Es más probable que ocurra hipotensión sintomática si el paciente tiene disminuido el volumen circulante, p. ej.: por tratamiento diurético, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Se debe corregir el sodio y/o el volumen circulante antes de iniciar el tratamiento con sacubitrilo/valsartán, sin embargo, estas acciones correctoras se deben valorar cuidadosamente frente al riesgo de sobrecarga de volumen.

Insuficiencia renal

La evaluación de pacientes con insuficiencia cardiaca siempre debería incluir una evaluación de la función renal. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada tienen mayor riesgo de desarrollar hipotensión (ver sección 4.2). La experiencia clínica es muy limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR estimada <30 ml/min/1,73m^2) estos pacientes podrían tener un riesgo mayor de hipotensión (ver sección 4.2). No hay experiencia en pacientes con enfermedad renal en estadío final y no se recomienda el uso de sacubitrilo/valsartán.

Empeoramiento de la función renal

El uso de sacubitrilo/valsartán se puede asociar a una disminución de la función renal. El riesgo se puede aumentar de manera adicional por la deshidratación o el uso concomitante de antinflamatorios no esteroideos (AINEs) (ver sección 4.5). Se debe considerar la reducción gradual en pacientes que desarrollen una disminución significativa de la función renal.

Hiperpotasemia

No se debe iniciar el tratamiento si los niveles de potasio sérico son >5,4 mmol/l en pacientes adultos y >5,3 mmol/l en pacientes pediátricos. El uso de sacubitrilo/valsartán se puede asociar con un aumento del riesgo de hiperpotasemia, aunque también se podría presentar hipopotasemia (ver sección 4.8). Se recomienda la monitorización de los niveles séricos de potasio, especialmente en pacientes con factores de riesgo como insuficiencia renal, diabetes mellitus o hipoaldosteronismo, o que toman dietas altas en potasio o en tratamiento con antagonistas de mineralocorticoides (ver sección 4.2). Si los pacientes experimentan hiperpotasemia clínicamente significativa, se recomienda un ajuste de los medicamentos concomitantes o la disminución temporal de la dosis o la interrupción. Si el nivel de potasio sérico es >5,4 mmol/l, se debe considerar la interrupción.

Angioedema

Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán. Si se produce angioedema, sacubitrilo/valsartán se debe interrumpir inmediatamente y se debe instaurar un tratamiento y una monitorización apropiada hasta la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. No se debe volver a administrar. En los casos de angioedema en los que la hinchazón se limitaba a cara y labios, éste se resolvió sin tratamiento, aunque los antihistamínicos han sido útiles en el alivio de los síntomas.

El angioedema asociado con edema de laringe puede ser mortal. Cuando están involucradas la lengua, glotis o la laringe con probabilidad de causar obstrucción de la entrada de aire, se debe administrar rápidamente un tratamiento apropiado, p. ej.: solución de adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml), y/o las medidas necesarias para garantizar el flujo de entrada de aire.

No se han estudiado pacientes con antecedentes previos de angioedema. Dado que podrían tener un riesgo mayor de angioedema, se recomienda precaución si sacubitrilo/valsartán se utiliza en estos pacientes. Sacubitrilo/valsartán está contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior con inhibidores de la ECA o ARA o con angioedema hereditario o idiopático (ver sección 4.3).

Los pacientes de raza negra tienen una susceptibilidad mayor a desarrollar angioedema (ver sección 4.8).

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo valsartán (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con sacubitrilo/valsartán e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Pacientes con estenosis renal arterial

Sacubitrilo/valsartán puede aumentar los niveles de urea en sangre y los de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal. Se requiere precaución en pacientes con estenosis renal arterial y se recomienda la monitorización de la función renal.

Pacientes con clasificación funcional New York Heart Association (NYHA) IV

Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento con sacubitrilo/valsartán en pacientes con clasificación funcional NYHA IV debido a la limitada experiencia clínica en estos pacientes.

Péptido natriurético de tipo B (BNP)

El BNP no es un biomarcador adecuado para la insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán debido a que es un sustrato de la neprilisina (ver sección 5.1).

Pacientes con insuficiencia hepática

La experiencia clínica es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación Child-Pugh B) o con valores AST/ALT más de dos veces mayores al límite superior del rango normal. En estos pacientes, podría aumentarse la exposición y no se ha establecido la seguridad. Se recomienda precaución cuando se utilice en estos pacientes (ver las secciones 4.2 y 5.2). Sacubitrilo/valsartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis (clasificación Child-Pugh C) (ver sección 4.3).

Trastornos psiquiátricos

Se ha asociado el uso de sacubitrilo/valsartán con eventos psiquiátricos como alucinaciones, paranoia y trastornos del sueño en el contexto de eventos psicóticos. Debe considerarse la discontinuación de sacubitrilo/valsartán si un paciente experimenta tales eventos.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 97 mg/103 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones que resultan en contraindicaciones

Inhibidores de la ECA
El uso concomitante de sacubitrilo/valsartán con inhibidores de la ECA está contraindicado dado que la inhibición concomitante de neprilisina (NEP) y ECA puede aumentar el riesgo de angioedema. Sacubitrilo/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis del tratamiento con inhibidores de la ECA. El tratamiento con inhibidores de la ECA no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver las secciones 4.2 y 4.3).

Aliskireno
El uso concomitante de sacubitrilo/valsartán con medicamentos que contienen aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) (ver sección 4.3). No se recomienda la combinación de sacubitrilo/valsartán con inhibidores directos de la renina como el aliskireno (ver sección 4.4). La combinación de sacubitrilo/valsartán con aliskireno está potencialmente asociada con un aumento de la frecuencia de reacciones adversas como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo fallo renal agudo) (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Interacciones que resultan en la no recomendación de uso concomitante

Sacubitrilo/valsartán contiene valsartán y por lo tanto no se debe administrar junto con otro medicamento que contenga un ARA (ver sección 4.4).

Interacciones que requieren precaución

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

Inhibidores de la PDE5 incluyendo sildenafilo
La adición de una dosis única de sildenafilo a sacubitrilo/valsartán en estado estacionario en pacientes con hipertensión se asoció con una reducción significativamente mayor de la presión arterial comparado con la administración de sacubitrilo/valsartán solo. Por ello, se debe tener precaución cuando se inicie sildenafilo u otro inhibidor de la PDE-5 en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán.

Potasio
El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (triamtereno, amilorida), antagonistas mineralocorticoides (p.ej.: espironolactona, eplerenona), suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros fármacos como la heparina), pueden dar lugar a aumentos del potasio sérico y aumentos de la creatinina sérica. Se recomienda la monitorización de potasio sérico si sacubitrilo/valsartán se administra junto con estos agentes (ver sección 4.4).

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)
El uso concomitante de sacubitrilo/valsartán y AINEs en pacientes de edad avanzada, pacientes con el volumen circulante disminuido (incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos) o pacientes con la función renal comprometida, puede producir un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal. Por ello, se recomienda la monitorización de la función renal cuando se inicie o se modifique el tratamiento con sacubitrilo/valsartán en pacientes que tomen AINEs de manera concomitante (ver sección 4.4).

Litio
Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo sacubitrilo/valsartán. Por ello, no se recomienda esta combinación. Si es necesaria la combinación, se recomienda una estrecha monitorización de los niveles séricos de litio. Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad del litio puede aumentar aún más.

Furosemida
La administración concomitante de sacubitrilo/valsartán y furosemida no tuvo efecto en la farmacocinética de sacubitrilo/valsartán pero redujo la C_{max} y la AUC de furosemida en un 50% y en un 28%, respectivamente. Mientras que no hubo cambios relevantes en el volumen urinario, la excreción urinaria de sodio se redujo en las 4 horas y 24 horas después de la co-administración. La dosis media diaria de furosemida no se modificó desde los niveles basales hasta la finalización del ensayo PARADIGM-HF en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán.

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

OATP y MRP2 transportadores
Los metabolitos activos de sacubitrilo (LBQ657) y valsartán son sustratos de OATP1B1, OATP1B3, OAT1 y OAT3; Valsartán es también un sustrato de MRP2. Por lo tanto, la administración de sacubitrilo/valsartán junto con inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (p. ej.: rifampicina, ciclosporina), OAT1 (e.g. tenofovir, cidofovir) o de MRP2 (p. ej.: ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica de LBQ657 o de valsartán. Se debe tener especial precaución cuando se inicie o se finalice el tratamiento concomitante con dichos medicamentos.

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

Interacciones no significativas

No se observaron interacciones clínicamente significativas cuando se administró sacubitrilo/valsartán junto con digoxina, warfarina, hidroclortiazida, amlodipino, omeprazol, carvedilol o combinaciones de levonorgestrel/etinilestradiol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de sacubitrilo/valsartán durante el primer trimestre de embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3).

Valsartán
La evidencia epidemiológica en relación al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no es concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Dado que no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con ARAs, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que se considere esencial la continuación de la terapia con ARA, a las pacientes que planifiquen un embarazo se les debe cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se conozca el embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ARAs y, si es necesario, se debe iniciar un tratamiento alternativo. Se sabe que la exposición al tratamiento con ARAs durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

En el caso de que la exposición a ARAs haya tenido lugar a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda la revisión por ultrasonidos de la función renal y craneal. Los bebés cuyas madres han tomado ARAs se deben observar atentamente para detectar hipotensión (ver sección 4.3).

Sacubitrilo
No hay datos de la utilización de sacubitrilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Sacubitrilo/valsartán
No hay datos de la utilización de sacubitrilo/valsartán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con sacubitrilo/valsartán han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Lactancia

Datos limitados muestran que sacubitrilo y su metabolito activo LBQ657 se excretan en leche materna en cantidades muy pequeñas con una dosis infantil estimada de 0,01% para sacubitrilo y 0,46% para el metabolito activo LBQ657 cuando se administra a mujeres en periodo de lactancia en la dosis de 24 mg/26 mg de sacubitrilo/valsartán, dos veces al día. En los mismos datos, valsartán estuvo por debajo del límite de detección. No hay datos suficientes sobre los efectos de sacubitrilo/valsartán en recién nacidos/niños lactantes. Debido al potencial riesgo de reacciones adversas en recién nacidos/niños lactantes, Entresto no se recomienda en mujeres durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de sacubitrilo/valsartán en la fertilidad humana. No se han demostrado problemas de fertilidad en los ensayos con ratas macho y hembra (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de sacubitrilo/valsartán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Al conducir o utilizar máquinas se debe tener en cuenta que ocasionalmente puede producir mareo o fatiga.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en adultos durante el tratamiento con sacubitrilo/valsartán fueron hipotensión (17,6%), hiperpotasemia (11,6%) e insuficiencia renal (10,1%) (ver sección 4.4). Se notificó angioedema en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán (0,5%) (ver descripción de reacciones adversas seleccionadas).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo al Sistema de Clasificación de Órganos y por intervalos de frecuencia con las más frecuentes en primer lugar utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Lista de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Terminología	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia*	Muy frecuentes
	Hipopotasemia	Frecuentes
	Hipoglucemia	Frecuentes
	Hiponatremia	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Alucinaciones**	Raras
	Trastornos del sueño	Raras
	Paranoia	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuentes
	Cefalea	Frecuentes
	Síncope	Frecuentes
	Mareo postural	Poco frecuentes
	Mioclonia	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Frecuentes
Trastornos vasculares	Hipotensión*	Muy frecuentes
	Hipotensión ortostática	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuentes
	Náusea	Frecuentes
	Gastritis	Frecuentes
	Angioedema intestinal	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Poco frecuentes
	Rash	Poco frecuentes
	Angioedema*	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal*	Muy frecuentes
	Fallo renal (fallo renal, fallo renal agudo)	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Frecuentes
	Astenia	Frecuentes

*Ver descripción de reacciones adversas seleccionadas.
**Incluyendo alucinaciones auditivas y visuales

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Angioedema
Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán. En PARADIGM-HF, se notificó angioedema en un 0,5% de los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán, comparado con un 0,2% de los pacientes tratados con enalapril. Se observó una mayor incidencia de angioedema en pacientes negros tratados con sacubitrilo/valsartán (2,4%) y enalapril (0,5%) (ver sección 4.4).

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

Presión arterial
En PARADIGM-HF, se notificaron hipotensión y baja presión arterial sistólica clínicamente relevante (<90 mmHg y disminuida desde los niveles basales de >20 mmHg) en un 17,6% y 4,76% de los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán comparado con un 11,9% y 2,67% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente.

Insuficiencia renal
En PARADIGM-HF, se notificó insuficiencia renal en un 10,1% de los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán y en un 11,5% de los pacientes tratados con enalapril.

Población pediátrica

En el ensayo PANORAMA-HF, se evaluó la seguridad de sacubitrilo/valsartán en un ensayo aleatorizado, controlado con activo, de 52 semanas con 375 pacientes pediátricos con insuficiencia cardiaca (IC) de 1 mes de edad a <18 años comparado con enalapril. Los 215 pacientes que pasaron al estudio abierto de extensión de largo plazo (PANORAMA-HF OLE) fueron tratados durante una mediana de 2,5 años, hasta 4,5 años. El perfil se seguridad observado en ambos estudios para la población pediátrica fue similar al observado en pacientes adultos. Los datos de seguridad en pacientes de 1 mes a <1 año fueron limitados.

Los datos de seguridad disponibles en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática moderada o insuficiencia renal moderada a grave son limitados.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Los datos disponibles respecto a la sobredosis en humanos son escasos. Se estudió en voluntarios sanos adultos una dosis única de 583 mg de sacubitrilo/617 mg de valsartán y dosis múltiples de 437 mg sacubitrilo/463 mg valsartán (14 días) y fueron bien toleradas.

El síntoma más común de sobredosis es la hipotensión debido al efecto de disminución de la presión arterial de sacubitrilo/valsartán. Se debe instaurar tratamiento sintomático.

Este medicamento es poco probable que se elimine mediante hemodiálisis debido a la alta unión a proteínas (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; Bloqueantes del receptor de la angiotensina II (BRA), otras combinaciones, código ATC: C09DX04

Mecanismo de acción

Sacubitrilo/valsartán presenta el mecanismo de acción de un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina mediante la inhibición simultánea de la neprilisina (endopeptidasa neutra; NEP) a través de LBQ657, metabolito activo de sacubitrilo, y mediante el antagonismo del receptor de la angiotensina II tipo-1 (AT1) a través de valsartán. Los beneficios cardiovasculares complementarios de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca se atribuyen al aumento por LBQ657 de los péptidos degradados por la neprilisina, como los péptidos natriuréticos (PN), y la inhibición simultánea de los efectos de la angiotensina II por el valsartán. Los PN ejercen su acción mediante la activación 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, monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) que podría resultar en vasodilatación, natriuresis y diuresis, el aumento de la tasa de filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal, la inhibición de la liberación de renina y de aldosterona, la reducción de la actividad simpática, y efectos anti-hipertróficos y anti-fibróticos.

Valsartán inhibe los efectos perjudiciales de la de la angiotensina II sobre los sistemas cardiovascular y renal mediante el bloqueo selectivo del receptor AT1, además de inhibir la liberación de aldosterona dependiente de angiotensina II. Esto previene la activación sostenida del sistema renina-angiotensina-aldosterona que resultaría en vasoconstricción, retención de sodio renal y de fluidos, activación del crecimiento celular y proliferación, y el consiguiente remodelado cardiovascular maladaptativo.

Efectos farmacodinámicos

Se evaluaron los efectos farmacodinámicos de sacubitrilo/valsartán tras la administración de dosis únicas y repetidas en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia cardíaca, y éstos son consistentes con la inhibición simultánea de neprilisina y el bloqueo del SRAA. En un ensayo controlado de 7 días con valsartán en pacientes con fracción de eyección reducida (ICFER), la administración de sacubitrilo/valsartán dio lugar a un aumentó inicial de la natriuresis, aumentó la concentración de GMPc en orina, redujo los niveles plasmáticos del fragmento de la región media del propéptido natriurético auricular (MR-proANP) y el fragmento aminoterminal del propéptido natriurético auricular de tipo B (NT-proBNP) comparado con valsartán. En un ensayo de 21 días con pacientes con ICFER, sacubitrilo/valsartán aumentó significativamente el PNA y el GMPc en orina y el GMPc en plasma y redujo el NT-proBNP en plasma, aldosterona y endotelina-1 comparado con la situación basal. También se bloqueó el receptor AT1 como se evidencia en el aumento de la actividad de la renina plasmática y las concentraciones plasmáticas de renina. En el ensayo PARADIGM-HF, sacubitrilo/valsartán redujo el nivel plasmático de NT-proBNP y aumentó el nivel plasmático de BNP y el de GMPc en orina comparado con enalapril. En el ensayo PANORAMA-HF, se observó una reducción de NT-proBNP en las semanas 4 y 12 para sacubitrilo/valsartán (40,2% y 49,8%) y enalapril (18,0% y 44,9%) comparado con el basal. Los niveles de NT-proBNP continuaron descendiendo durante la duración del ensayo con una reducción del 65,1% para sacubitrilo/valsartán y del 61,6% para enalapril en la semana 52 comparado con el basal. El BNP no es un biomarcador adecuado para la insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán debido a que el BNP es un sustrato de la neprilisina (ver sección 4.4). NT-proBNP no es un sustrato de la neprilisina y por ello es un biomarcador más adecuado.

En un exhaustivo ensayo clínico QTc en voluntarios sanos hombres, dosis únicas de sacubitrilo/valsartán 194 mg de sacubitrilo/206 mg de valsartán y 583 mg de sacubitrilo/617 mg de valsartán no tuvieron efectos en la repolarización cardiaca.

Neprilisina es una de las múltiples enzimas involucradas en el aclaramiento β-amiloide (βA) del cerebro y del líquido cefalorraquídeo (LCR). La administración de sacubitrilo/valsartán 194 mg de sacubitrilo/206 mg de valsartán una vez al día durante 2 semanas a voluntarios sanos se asoció con un aumento en el LCR de βA1-38 comparado con placebo; no hubo cambios en las concentraciones de βA1-40 LCR y 1-42. La relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce (ver sección 5.3).

Eficacia clínica y seguridad

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

PARADIGM-HF
PARADIGM-HF fue un ensayo pivotal de Fase 3, multinacional, aleatorizado, doble ciego de 8 442 pacientes en el que se comparó sacubitrilo/valsartán con enalapril, ambos administrados a pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica, clasificación II-IV de NYHA y fracción de eyección reducida (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [LVEF] ≤40% modificada posteriormente a ≤35%) adicionalmente a otro tratamiento para la insuficiencia cardíaca. La variable principal fue la muerte cardiovascular (CV) o la hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC). En la fase de cribado se excluyeron pacientes con PAS <100 mmHg, insuficiencia renal grave (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) e insuficiencia hepática grave por lo que no no han sido estudiados de manera prospectiva.

Previa a la participación en el ensayo, se trató adecuadamente a los pacientes con el tratamiento standard que incluyó inhibidores de la ECA/ARA (>99%), betabloqueantes (94%), antagonistas mineralocorticoides (58%) y diuréticos (82%). La mediana de duración del seguimiento fue de 27 meses y se trató a los pacientes hasta durante 4,3 años.

Se pidió a los pacientes que interrumpieran el tratamiento con inhibidores de la ECA o ARA y que entraran en un periodo secuencial de preinclusión monoenmascarado durante el cual recibieron tratamiento con enalapril 10 mg dos veces al día, seguido de un tratamiento ciego sencillo con sacubitrilo/valsartán 100 mg dos veces al día, aumentando hasta 200 mg dos veces al día (ver sección 4.8 para la discontinuación durante este periodo). En ese momento fueron aleatorizados a un periodo doble ciego del ensayo durante el cual recibieron sacubitrilo/valsartán 200 mg o enalapril 10 mg dos veces al día [sacubitrilo/valsartán (n=4 209); enalapril (n=4 233)].

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

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

Sacubitrilo/valsartán fue superior frente a enalapril, reduciendo el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca a un 21,8% comparado con un 26,5% de los pacientes tratado con enalapril. La reducción absoluta del riesgo fue de un 4,7% para la combinación de muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardiaca, 3,1% para la muerte CV únicamente, y 2,8% para la primera hospitalización por insuficiencia cardiaca únicamente. La reducción relativa del riesgo fue de un 20% frente a enalapril (ver Tabla 3). Este efecto se observó al inicio y se mantuvo a lo largo de la duración del ensayo (ver Figura 1). Ambos componentes contribuyeron a la reducción del riesgo. La muerte súbita representó un 45% de muertes cardiovasculares y se redujo en un 20% en los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán comparado con los pacientes tratados con enalapril (cociente de riesgos instantáneos [HR] 0,80, p=0,0082). Los fallos de bomba representaron un 26% de las muertes cardiovasculares y se redujeron un 21% en los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán comparado con los pacientes tratados con enalapril (HR 0,79, p=0,0338).

Esta reducción del riesgo se observó de manera consistente en los subgrupos incluyendo: sexo, edad, raza, geografía, clasificación NYHA (II/III), fracción de eyección, función renal, antecedentes de diabetes o hipertensión, tratamiento previo para la insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular.

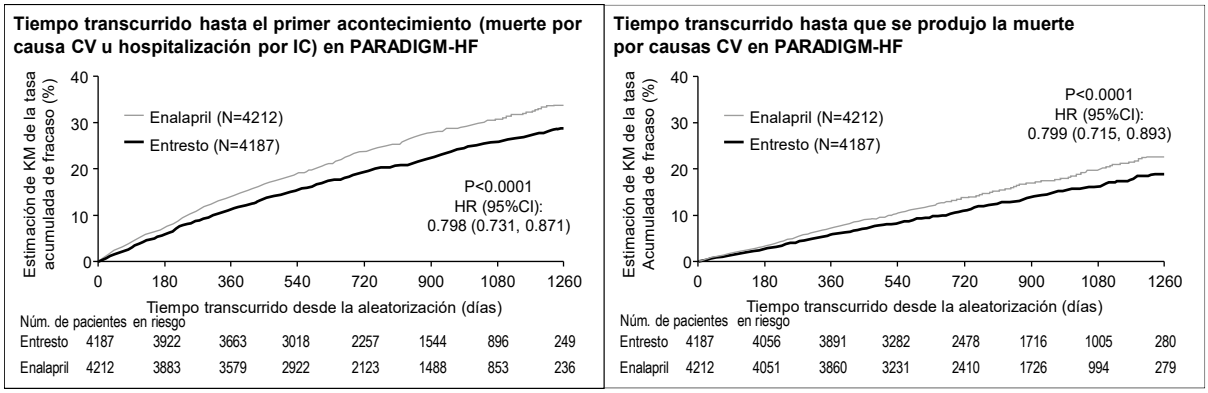
Sacubitrilo/valsartán mejoró la supervivencia con una reducción significativa en la mortalidad de un 2,8% (sacubitrilo/valsartán, 17%, enalapril 19,8%). La reducción relativa del riesgo fue del 16% comparado con enalapril (ver Tabla 3).

Tabla 3 Efecto del tratamiento en la variable principal, sus componentes y mortalidad por todas las causas durante un seguimiento medio de 27 meses

	Sacubitrilo/ valsartán N=4 187[♯] n (%)	**Enalapril N=4 212[♯] n (%)**	**Cociente de riesgos instantáneos (HR) (IC del 95%)**	**Reducción relativa del riesgo**	**Valor p*****
Variable principal de valoración compuesta: muerte por causas CV y hospitalización por IC*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Componentes individuales de la variable principal de valoración compuesta					
Muerte por causas CV**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Primera hospitalización por IC	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Variable de valoración secundaria					
Mortalidad por todas las causas	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

*La variable principal se definió como el tiempo hasta el primer acontecimiento de muerte CV u hospitalización por IC.
**La muerte por causas CV incluye todos los pacientes que fallecieron hasta la fecha de corte independientemente de que hubiera hospitalización previa.
***Valor p en la prueba unilateral.
[♯] Grupo completo de análisis.

Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier correspondientes a la variable principal de valoración compuesta y a su componente de muerte por causas CV



TITRATION

TITRATION fue un estudio de seguridad y tolerabilidad de 12 semanas en 538 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clasificación II-IV de NYHA) y disfunción sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤35%) o bien no tratados con inhibidores de la ECA ni con ARA o bien tratados con dosis variables de inhibidores de la ECA o de ARA antes de la entrada en el estudio. Los pacientes recibieron una dosis inicial de sacubitrilo/valsartán 50 mg dos veces al día y se les aumentó la dosis a 100 mg dos veces al día y posteriormente a la dosis objetivo de 200 mg dos veces al día en un plazo de 3 o 6 semanas.

Fueron capaces de completar o mantener sacubitrilo/valsartán 200 mg más pacientes no tratados con inhibidores de la ECA ni con ARA o en tratamiento a dosis bajas (equivalente a <10 mg enalapril/día) cuando se aumentó la dosis durante 6 semanas (84,8%) que cuando se aumentó durante 3 semanas (73,6%). En total, 76% de los pacientes completaron y mantuvieron la dosis objetivo de sacubitrilo/valsartán 200 mg dos veces al día sin ninguna interrupción o reducción de dosis durante 12 semanas.

Población pediátrica

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, fue un ensayo de Fase 3, multinacional, aleatorizado, doble ciego que comparó sacubitrilo/valsartán y enalapril en 375 pacientes pediátricos de 1 mes a <18 años con insuficiencia cardiaca debida a disfunción sistólica sistémica del ventrículo izquierdo (FEVI ≤45% o fracción de acortamiento ≤22,5%). El objetivo primario fue determinar si sacubitrilo/valsartán fue superior a enalapril en pacientes pediátricos con IC durante un tratamiento de 52 semanas de duración en base a un objetivo de punto final de rango global. El objetivo primario de rango global se derivó de la clasificación de pacientes (de peor a mejor resultado) en base a eventos clínicos como muerte, inicio de soporte vital mecánico, listado para transplante cardiaco urgente, empeoramiento de la IC, medidas de capacidad funcional (clasificación NYHA/ROSS) y síntomas de IC notificados por el paciente (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Se excluyeron del estudio los pacientes con ventrículo derecho sistémico o ventrículos individuales y pacientes con cardiomiopatía restrictiva o hipertrófica. La dosis objetivo de mantenimiento de sacubitrilo/valsartán fue 2,3 mg/kg dos veces al día en pacientes pediátricos de 1 mes a <1 año y 3,1 mg/kg dos veces al día en pacientes de 1 a <18 años con una dosis máxima de 200 mg dos veces al día. La dosis objetivo de mantenimiento de enalapril fue 0,15 mg/kg dos veces al día en pacientes pediátricos de 1 mes a <1 año y 0,2 mg/kg dos veces al día en pacientes de 1 a <18 años con una dosis máxima de 10 mg dos veces al día.

En el ensayo, 9 pacientes tenían 1 mes y <1 año, 61 pacientes tenían 1 año y <2 año, 85 pacientes tenían 2 y <6 años y 220 pacientes tenían 6 y <18 años. En basal, el 5,7% de los pacientes era clase I de NYHA/ROSS, 69,3% era clase II, 14,4% era class III y 0,5% era clase IV. La FEVI media era de 32%. Las causas subyacentes más comunes de insuficiencia cardiaca fueron la relacionadas con una miocardiopatía (63,5%). Antes de la participación en el ensayo, los pacientes estaban más comúnmente tratados con inchibidores de la ECA/ARAs (93%), betabloquetantes (70%), antagonistas de la aldosterona (70%) y con diuréticos (84%).

El Mann-Whitney Odds para el objetivo primario de rango global fue de 0,907 (95% CI 0,72, 1,14), numéricamente a favor de sacubitrilo/valsartán (ver Tabla 4). Sacubitrilo/valsartán y enalapril mostraron mejorías clínicas relevantes en los objetivos secundarios de clasificación NYHA/ROSS y modificación de la clasificación PGIS comparado con el basal. A la semana 52, los cambios en la clasificación funcional desde los niveles basales fueron: mejoría en 37,7% y 34,0%; inalterado en 50,6% y 56,6%; empeoramiento en 11,7% y 9,4% de los pacientes para sacubitrilo/valsartán y enalapril respectivamente. De manera similar, los cambios en la clasificación PGIS desde los niveles basales fueron: mejoría en 35,5% y 34,8%; inalterado en 48,0% y 47,5%; empeoramiento en 16,5% y 17,7% de los pacientes para sacubitrilo/valsartán y enalapril respectivamente. Se redujo significativamente el NT-proBNP desde el nivel basal en ambos grupos de tratamiento. La magnitud de la reducción de NT-proBNP con Entresto fue similar a la observada en la insuficiencia cardiaca en adultos en PARADIGM-HF. Debido a la mejoría de los resultados de sacubitrilo/valsartán y a la reducción de NT-proBNP en PARADIGM-HF, las reducciones en NT-proBNP junto con las mejorías sintomáticas y funcionales desde los niveles basales vistos en PANORAMA-HF se consideraron una base racional para aportar beneficios clínicos en pacientes con insuficiencia cardiaca. Hubo muy pocos pacientes de edad inferior a 1 año para evaluar la eficacia de sacubitrilo/valsartán en este grupo de edad.

Tabla 4 Efectos del tratamiento para el objetivo primario de rango global en PANORAMA-HF

	Sacubitrilo/valsartán N=187	**Enalapril N=188**	**Efecto del tratamiento**
Objetivo primario de rango global	Probabilidad de resultado favorable (%)*	Probabilidad de resultado favorable (%)*	Odds** (95% CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

*La probabilidad de resultado favorable o probabilidad Mann-Whitney (MWP) para el tratamiento administrado, se estimó en base al porcentaje de ganancia en comparaciones por parejas de la clasificación en el rango global entre los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán frente a los pacientes tratados con enalapril (cada clasificación mayor cuenta como una ganancia y cada clasificación igual cuenta como media ganancia).
**Se calculó el Mann-Whitney Odds como el estimado MWP para enalapril dividido por el estimado MWP para sacubitrilo/valsartán, con posibilidades <1 a favor de sacubitrilo/valsartán y >1 a favor de enalapril.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El valsartán que contiene sacubitrilo/valsartán es más biodisponible que el valsartán en otras formulaciones en comprimidos; 26 mg, 51 mg, y 103 mg de valsartán en sacubitrilo/valsartán es equivalente a 40 mg, 80 mg y 160 mg de valsartán en otras formulaciones en comprimidos, respectivamente.

Población pediátrica

Se evaluó la farmacocinética de sacubitrilo/valsartán en pacientes pediátricos con insuficiencia cardiaca de 1 mes a <1 año y de 1 año a <18 años y se vió que el perfil farmacocinético de sacubitrilo/valsartán fue similar en pacientes pediátricos y en adultos.

Población adulta

Absorción
Tras la administración oral, sacubitrilo/valsartán se disocia en valsartán y en el profármaco sacubitrilo. Sacubitrilo posteriormente se metaboliza al metabolito activo LBQ657. Éstos alcanzan las concentraciones plasmáticas pico a las 2 horas, 1 hora, y 2 horas, respectivamente. La biodisponibilidad oral absoluta de sacubitrilo y valsartán se estima que es más de 60% y 23%, respectivamente.

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

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

Biotransformación
Por la acción de carboxilesterasas 1b y 1c, sacubitrilo se biotransforma rápidamente en LBQ657, que posteriormente no se metaboliza en una proporción significativa. Valsartán se metaboliza mínimamente, solo alrededor de un 20% de la dosis se transforma en metabolitos. Se ha identificado en plasma un hidroxilmetabolito de valsartán a concentraciones bajas (<10%).

Debido a que el metabolismo de sacubitrilo y valsartán mediado por la enzima CYP450 es mínimo, la administración junto con medicamentos que afectan a las enzimas del CYP450 no se espera que tenga un impacto en la farmacocinética.

Los estudios *in vitro* de metabolismo indican que el potencial de interacción medicamentosa por CYP450 es bajo dado que el metabolismo de sacubitrilo/valsartán por las enzimas CYP450 es bajo. Sacubitrilo/valsartán no induce ni inhibe las enzimas del CYP450.

Eliminación
Tras la administración oral, un 52-68% de sacubitrilo (principalmente como LBQ657) y ~13% de valsartán y sus metabolitos se excretan en orina; 37-48% de sacubitrilo (principalmente como LBQ657) y 86% de valsartán y sus metabolitos se excretan en heces.

Sacubitrilo, LBQ657 y valsartán se eliminan en plasma con una semivida de eliminación ($T_{½}$) media de aproximadamente 1,43 horas, 11,48 horas y 9,90 horas, respectivamente.

Linealidad/no-linealidad
La farmacocinética de sacubitrilo, LBQ657 y valsartán fue aproximadamente lineal en un rango de dosis de sacubitrilo/valsartán de 24 mg de sacubitrilo/26 mg de valsartán a 97 mg de sacubitrilo/103 mg de valsartán.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
Se observó una correlación entre la función renal y la exposición sistémica de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. La exposición de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada (30 ml/min/1,73 m^2 ≤ eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) y grave (15 ml/min/1,73 m^2 ≤ eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) fue 1,4 veces y 2,2 veces superior comparada con pacientes con insuficiencia renal leve (60 ml/min/1,73 m^2 ≤ eGFR <90 ml/min/1,73 m^2), el mayor grupo de pacientes reclutados en PARADIGM-HF. La exposición de valsartán fue similar en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave comparada con pacientes con insuficiencia renal leve. No se han llevado a cabo ensayos en pacientes en diálisis. Sin embargo, LBQ657 y valsartán se unen en alto grado a proteínas plasmáticas y por ello es improbable que se elimine de manera efectiva con diálisis.

Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la exposición a sacubitrilo aumentó en 1,5 y 3,4 veces, LBQ657 aumentó en 1,5 y 1,9 veces y valsartán aumentó en 1,2 y 2,1 veces, respectivamente, comparado con individuos sanos. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, las exposiciones a concentraciones libres de LBQ657 aumentaron en 1,47 y 3,08 veces respectivamente, y las exposiciones a concentraciones libres de valsartán aumentaron en 1,09 y 2,20 veces respectivamente, comparado con individuos sanos. Sacubitrilo/valsartán no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Efecto del sexo
La farmacocinética de sacubitrilo/valsartán (sacubitrilo, LBQ657 y valsartán) es similar entre hombres y mujeres.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos (incluyendo estudios con los componentes sacubitrilo y valsartán y/o sacubitrilo/valsartán) no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Fertilidad, reproducción y desarrollo

El tratamiento con sacubitrilo/valsartán durante la organogénesis produjo un aumento de la letalidad embriofetal en ratas a dosis ≥49 mg de sacubitrilo/51 mg de valsartán/kg/día (≤0,72 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) según el AUC) y en conejos a dosis ≥4,9 mg de sacubitrilo/5,1 mg de valsartán/kg/día (2 veces y 0,03 veces la DMRH según el AUC del valsartán y el LBQ657, respectivamente). Es teratogénico de acuerdo a la baja incidencia de hidrocefalia fetal, asociada con dosis tóxicas maternales que se observaron en conejos a dosis de sacubitrilo/valsartán de ≥4,9 mg de sacubitrilo/5,1 mg de valsartán/kg/día. Se observaron anormalidades cardiovasculares (principalmente cardiomegalia) en fetos de conejos a dosis maternales no tóxicas (1,46 mg sacubitrilo/1,54 mg valsartán/kg/día). Se observó un ligero aumento de las variaciones en dos esqueletos fetales (esternebra deformada, osificación bilateral de esternebra) en conejos a una dosis de sacubitrilo/valsartán de 4,9 mg sacubitrilo/5,1 mg valsartán/kg/día. Los efectos adversos embriofetales de sacubitrilo/valsartán se atribuyen a la actividad de los receptores antagonistas de la angiotensina (ver sección 4.6).

El tratamiento con sacubitrilo durante la organogénesis resultó en letalidad embriofetal y toxicidad embriofetal (disminución del peso corporal fetal y malformaciones en el esqueleto) en ratones a dosis asociadas con toxicidad materna (500 mg/kg/día; 5,7 veces la dosis máxima recomendada en humanos DMRH en base al AUC de LBQ657. Se observó un ligero aumento generalizado en la osificación a dosis >50 mg/kg/día. No se observó evidencia de toxicidad embiofetal o teratogenicidad en ratas tratadas con sacubitrilo. El nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) embriofetal de sacubitrilo fue de al menos 750 mg/kg/día en ratas y 200 mg/kg/día en conejos (2,2 veces la DMRH en base del AUC de LBQ657).

Los estudios de desarrollo pre y postnatal en ratas llevados a cabo con sacubitrilo a altas dosis de hasta 750 mg/kg/día (2,2 veces la DMRH según el AUC) y valsartán a dosis de hasta 600 mg/kg/día (0,86 veces la DMRH según el AUC) indican que el tratamiento con sacubitrilo/valsartán durante la organogénesis, gestación y lactancia puede afectar al desarrollo y a la supervivencia de las crías.

Otros resultados preclínicos

Sacubitrilo/valsartán
Se evaluaron los efectos de sacubitrilo/valsartán sobre las concentraciones de β-amiloide en LCR y tejido cerebral en monos cinomolgus jóvenes (2-4 años) tratados con sacubitrilo/valsartán (24 mg de sacubitrilo/26 mg de valsartán/kg/día) durante dos semanas. En este estudio el aclaramiento de βA en LCR de monos cinomolgus se redujo, aumentando los niveles de βA1-40, 1-42 y 1-38 en LCR; no hubo aumento correspondiente en los niveles de βA en el cerebro. En un ensayo de dos semanas en voluntarios sanos no se observaron aumentos en LCR de βA1-40 y 1-42 (ver sección 5.1). Además, en un ensayo toxicológico en monos cinomolgus tratados con sacubitrilo/valsartán a 146 mg de sacubitrilo/154 mg de valsartán/kg/día durante 39 semanas, no hubo evidencia de placas amiloides en el cerebro. El contenido de amiloide sin embargo no se midió cuantitativamente en este estudio.

Sacubitrilo
En ratas jóvenes tratadas con sacubitrilo (7 a 70 días de vida), hubo una reducción en el desarrollo de la masa ósea relacionada con la edad y en la elongación ósea de aproximadamente 2 veces la exposición del AUC al metabolito activo de sacubitrilo, LBQ657, en base a la dosis pediátrica de sacubitrilo/valsartán de 3,1 mg/kg dos veces al día. Se desconoce el mecanismo de estos hallazgos en ratas jóvenes, y por lo tanto la relevancia en la población pediátrica. Un estudio en ratas adultas mostró solo un efecto mínimo transitorio de la inhibición de la densidad mineral ósea pero no en otros parámetros relevantes para el crecimiento óseo, sugiriendo no efectos relevantes de sacubitrilo en huesos en la población de pacientes adultos en condiciones normales. Sin embargo, no se puede descartar una interferencia moderada transitoria de sacubitrilo con la fase temprana de curación de fractura en adultos. Los datos clínicos en pacientes pediátricos (ensayo PANORAMA-HF) no mostró evidencia de que sacubitrilo/valsartán tenga impacto en el peso corporal, altura, perímetro cefálico y tasa de fractura. No se midió la densidad ósea en el ensayo. Los datos a largo plazo en pacientes pediátricos (PANORAMA-HF OLE) no mostraron evidencia de efectos adversos de sacubitrilo/valsartán en el crecimiento (óseo) o en la tasa de fracturas.

Valsartán
En ratas jóvenes tratadas con valsartán (7 a 70 días de vida), dosis bajas de 1 mg/kg/día produjeron cambios renales persistentes irreversibles consistentes en nefropatía tubular (a veces acompañada de necrosis tubular epitelial) y dilatación pélvica. Estos cambios renales representan un efecto farmacológico exagerado esperado de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II; tales efectos se observan si las ratas se tratan durante los 13 primeros días de vida. Este periodo coincide con 36 semanas de gestación en humanos, que se podría ocasionalmente ampliar hasta las 44 semanas tras la concepción en humanos. La maduración de la función renal es un proceso constante durante el primer año de vida en humanos. De este modo, no se puede descartar relevancia clínica en pacientes pediátricos de menos de 1 año de edad, mientras que los datos preclínicos no indican un problema de seguridad en pacientes pediátricos mayores de 1 año.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del gránulo

Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra
Talco

Recubrimiento

Copolímero de metacrilato básico butilado
Talco
Ácido esteárico
Laurilsulfato de sodio

Componente de la cubierta de la cápsula

Entresto 6 mg/6 mg granulado en cápsulas para abrir
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)

Entresto 15 mg/16 mg granulado en cápsulas para abrir
Hipromelosa
Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Shellac
Propilenglicol
Óxido de hierro rojo (E172)
Solución de amoniaco (concentrado)
Hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster PA/Alu/PVC.

Entresto 6 mg/6 mg granulado en cápsulas para abrir

Tamaño de envase: 60 cápsulas.

Entresto 15 mg/16 mg granulado en cápsulas para abrir

Tamaño de envase: 60 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Uso en la población pediátrica

Los pacientes y los cuidadores deben estar instruidos para abrir la(s) cápsula(s) cuidadosamente para evitar que se derrame o se disperse el contenido de la cápsula en el aire. Se recomienda mantener la cápsula vertical con la tapa de color arriba y estirar la tapa del cuerpo de la cápsula.

Hay que verter el contenido de la cápsula en 1 a 2 cucharaditas de comida blanda en un recipiente pequeño.

La comida que contiene el granulado debe consumirse inmediatamente.

Las cubiertas de las cápsulas vacías deben desecharse inmediatamente.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Entresto 6 mg/6 mg granulado en cápsulas para abrir

EU/1/15/1058/023

Entresto 15 mg/16 mg granulado en cápsulas para abrir

EU/1/15/1058/024

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 noviembre 2015
Fecha de la última renovación: 25 junio 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Comprimidos recubiertos con película
Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Liubliana
Eslovenia

Novartis Farma S.p.A
Via Provinciale Schito 131
80058 Torre Annunziata (NA)
Italia

LEK farmacevtska družba d. d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDAVA
Trimlini 2D
Lendava 9220
Eslovenia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Alemania

Granulado en cápsulas para abrir
Lek farmacevtska družba d.d.
Verovskova Ulica 57
1526 Liubliana
Eslovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Liubliana
Eslovenia

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
España

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 24 mg/26 mg contiene 24,3 mg de sacubitrilo y 25,7 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

14 comprimidos recubiertos con película
20 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
196 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1058/001	28 comprimidos recubiertos con película (blíster)
EU/1/15/1058/008	14 comprimidos recubiertos con película (blíster)
EU/1/15/1058/009	20 comprimidos recubiertos con película (blíster)
EU/1/15/1058/010	56 comprimidos recubiertos con película (blíster)
EU/1/15/1058/018	196 comprimidos recubiertos con película (blíster)
EU/1/15/1058/025	60 comprimidos recubiertos con película (frasco)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película, se acepta la forma abreviada, si es necesario por razones técnicas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYENDO BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 24 mg/26 mg contiene 24,3 mg de sacubitrilo y 25,7 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Envase múltiple: 196 (7 envases de 28) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1058/017 196 comprimidos recubiertos con película (7 envases de 28) (blíster)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película, se acepta la forma abreviada, si es necesario por razones técnicas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA EL ENVASE INTERMEDIO DE UN ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 24 mg/26 mg contiene 24,3 mg de sacubitrilo y 25,7 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película.

28 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1058/017 196 comprimidos recubiertos con película (7 envases de 28) (blíster)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película, se acepta la forma abreviada, si es necesario por razones técnicas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos
sacubitrilo/valsartán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 24 mg/26 mg contiene 24,3 mg de sacubitrilo y 25,7 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

60 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1058/025 60 comprimidos recubiertos con película (frasco)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 49 mg/51 mg contiene 48,6 mg de sacubitrilo y 51,4 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

14 comprimidos recubiertos con película
20 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
168 comprimidos recubiertos con película
196 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1058/002	28 comprimidos recubiertos con película (blíster)
EU/1/15/1058/003	56 comprimidos recubiertos con película (blíster)
EU/1/15/1058/011	14 comprimidos recubiertos con película (blíster)
EU/1/15/1058/012	20 comprimidos recubiertos con película (blíster)
EU/1/15/1058/019	168 comprimidos recubiertos con película (blíster)
EU/1/15/1058/020	196 comprimidos recubiertos con película (blíster)
EU/1/15/1058/026	60 comprimidos recubiertos con película (frasco)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película, se acepta la forma abreviada, si es necesario por razones técnicas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYENDO BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 49 mg/51 mg contiene 48,6 mg de sacubitrilo y 51,4 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Envase múltiple: 168 (3 envases de 56) comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple: 196 (7 envases of 28) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1058/004	168 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 56) (blíster)
EU/1/15/1058/013	196 comprimidos recubiertos con película (7 envases de 28) (blíster)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película, se acepta la forma abreviada, si es necesario por razones técnicas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA EL ENVASE INTERMEDIO DE UN ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 49 mg/51 mg contiene 48,6 mg de sacubitrilo y 51,4 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película.

28 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.
56 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1058/004	168 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 56) (blíster)
EU/1/15/1058/013	196 comprimidos recubiertos con película (7 envases de 28) (blíster)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película, se acepta la forma abreviada, si es necesario por razones técnicas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos
sacubitrilo/valsartán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entresto 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 49 mg/51 mg contiene 48,6 mg de sacubitrilo y 51,4 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

60 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1058/026 60 comprimidos recubiertos con película (frasco)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 97 mg/103 mg contiene 97,2 mg de sacubitrilo y 102,8 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

14 comprimidos recubiertos con película
20 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
168 comprimidos recubiertos con película
196 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1058/005	28 comprimidos recubiertos con película (blíster)
EU/1/15/1058/006	56 comprimidos recubiertos con película (blíster)
EU/1/15/1058/014	14 comprimidos recubiertos con película (blíster)
EU/1/15/1058/015	20 comprimidos recubiertos con película (blíster)
EU/1/15/1058/021	168 comprimidos recubiertos con película (blíster)
EU/1/15/1058/022	196 comprimidos recubiertos con película (blíster)
EU/1/15/1058/027	60 comprimidos recubiertos con película (frasco)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película, se acepta la forma abreviada, si es necesario por razones técnicas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYENDO BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 97 mg/103 mg contiene 97,2 mg de sacubitrilo y 102,8 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Envase múltiple: 168 (3 envases de 56) comprimidos recubiertos con película
Envase múltiple: 196 (7 envases de 28) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1058/007	168 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 56) (blíster)
EU/1/15/1058/016	196 comprimidos recubiertos con película (7 envases de 28) (blíster)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película, se acepta la forma abreviada, si es necesario por razones técnicas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA EL ENVASE INTERMEDIO DE UN ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 97 mg/103 mg contiene 97,2 mg de sacubitrilo y 102,8 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película.

28 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.
56 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1058/007	168 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 56) (blíster)
EU/1/15/1058/016	196 comprimidos recubiertos con película (7 envases de 28) (blíster)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película, se acepta la forma abreviada, si es necesario por razones técnicas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos
sacubitrilo/valsartán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entresto 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 97 mg/103 mg contiene 97,2 mg de sacubitrilo y 102,8 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

60 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1058/027 60 comprimidos recubiertos con película (frasco)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entresto 6 mg/6 mg granulado en cápsulas para abrir
sacubitrilo/valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 4 gránulos equivalente a 6,1 mg de sacubitrilo y 6,4 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado en cápsulas para abrir

60 cápsulas conteniendo cada una 4 gránulos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Abrir la cápsula y verter los gránulos en la comida.
No tragar las cápsulas.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERAILES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1058/023 60 cápsulas conteniendo cada una 4 gránulos

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Entresto 6 mg/6 mg granulado

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – 2D BARCODE

Incluido en el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICAFOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entresto 6 mg/6 mg granulado en cápsulas
sacubitrilo/valsartán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

No tragar las cápsulas.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entresto 15 mg/16 mg granulado en cápsulas para abrir
sacubitrilo/valsartán

2. PRINICPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 10 gránulos equivalente a 15,18 mg de sacubitrilo y 16,07 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado en cápsulas para abrir

60 cápsulas conteniendo cada una 10 gránulos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Abrir la cápsula y verter los gránulos en la comida.
No tragar las cápsulas.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERAILES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1058/024 60 cápsulas conteniendo cada una 10 gránulos

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Entresto 15 mg/16 mg granulado

17. UNIQUE ÚNICO – 2D BARCODE

Incluido en el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICAFOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entresto 15 mg/16 mg granulado en cápsulas
sacubitrilo/valsartán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

No tragar las cápsulas.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película
Entresto 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película
Entresto 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Entresto y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Entresto
3. Cómo tomar Entresto
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Entresto
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Entresto y para qué se utiliza

Entresto es un medicamento para el corazón que contiene un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina. Aporta dos principios activos, sacubitrilo y valsartán.

Entresto se utiliza para el tratamiento de un tipo de insuficiencia cardíaca en adultos, niños y adolescentes (a partir de un año de edad).

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Entresto

No tome Entresto
- si es alérgico a sacubitrilo, valsartán o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está tomando otro tipo de medicamento llamado inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril o ramipril), que se utilizan para tratar la presión arterial alta o la insuficiencia cardíaca. Si ha estado tomando inhibidores de la ECA, espere 36 horas después de haber tomado la última dosis antes de empezar a tomar Entresto (ver "Otros medicamentos y Entresto").
- si alguna vez usted ha tenido una reacción llamada angioedema (hinchazón rápido debajo la piel en zonas como la cara, la garganta, los brazos y las piernas que puede poner en peligro su vida si la hinchazón de la garganta bloquea el paso del aire) cuando ha tomado un inhibidor de la ECA o antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) (como valsartán, telmisartán o irbesartán).
- si usted ha tenido angioedema que es hereditario o de causa desconocida (idiopático).
- si tiene diabetes o daño en la función renal y está siendo tratado con un medicamento para bajar la presión sanguínea que contiene aliskireno (ver "Otros medicamentos y Entresto").
- si tiene enfermedad hepática severa.

- si está embarazada de más de 3 meses (ver "Embarazo y lactancia").

Si está en uno de estos casos, no tome Entresto y hable con su médico.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar o cuando esté tomando Entresto:
- si está siendo tratado con un antagonista del receptor de angiotensina (ARA) o aliskireno (ver "No tome Entresto").
- si alguna vez ha tenido angioedema (ver "No tome Entresto" y sección 4 "Posibles efectos adversos").
- si presenta dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea después de tomar Entresto. Su médico decidirá si continuar con el tratamiento. No deje de tomar Entresto por su cuenta.
- si tiene la presión sanguínea baja o está tomando cualquier otro medicamento que reduce su presión sanguínea (por ejemplo, un medicamento que aumenta la producción de orina (diurético)) o tiene vómitos o diarrea, especialmente si es mayor de 65 años, o si tiene enfermedad hepática y presión arterial baja.
- si tiene enfermedad del riñón.
- si tiene deshidratación
- si las arterias de su riñón se han estrechado.
- si tiene enfermedad renal.
- si experimenta alucinaciones, paranoia o cambios en los patrones de sueño mientras toma Entresto.
- si tiene hiperpotasemia (niveles altos de potasio en la sangre).
- si sufre de insuficiencia cardiaca clasificada como NYHA IV (incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort y pudiendo tener síntomas incluso en reposo).

Si está en uno de estos casos, hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Entresto.

Su médico podría comprobar la cantidad de potasio y sodio en su sangre a intervalos regulares durante el tratamiento con Entresto. Adicionalmente, su médico podría comprobar su presión arterial al inicio del tratamiento y cuando se incrementen las dosis.

Niños y adolescentes
No de este medicamento a niños menores de 1 año ya que no se ha estudiado en este grupo de edad. Para niños de un año y de más de un año con un peso corporal por debajo de 40 kg, se administrará este medicamento en granulado (en vez de en comprimidos).

Toma de Entresto con otros medicamentos
Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Podría ser necesario cambiar de dosis, tomar otras precauciones o incluso dejar de tomar uno de los medicamentos. Esto es especialmente importante para los siguientes medicamentos:
- inhibidores de la ECA. No tome Entresto con inhibidores de la ECA. Si ha estado tomando un inhibidor de la ECA, espere 36 horas antes de tomar la última dosis del inhibidor de la ECA antes de empezar a tomar Entresto (ver "No tome Entresto"). Si deja de tomar Entresto, espere 36 horas después de tomar su última dosis de Entresto antes de empezar a tomar un inhibidor de la ECA.
- otros medicamentos utilizados para tratar la insuficiencia cardíaca o para bajar la presión sanguínea, como los antagonistas del receptor de angiotensina o aliskireno.
- algunos medicamentos conocidos como estatinas que se utilizan para bajar los niveles altos de colesterol (por ejemplo atorvastatina).
- sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo o avanafilo, que son unos medicamentos utilizados para tratar la disfunción eréctil o la hipertensión pulmonar.

- medicamentos que aumentan la cantidad de potasio en la sangre. Esto incluye suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, medicamentos ahorradores de potasio y heparina.
- un tipo de analgésicos llamados antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Cox-2). Si está tomando uno de estos medicamentos, su médico podría querer comprobar su función renal cuando empiece o le ajuste el tratamiento (ver "Advertencias y precauciones").
- litio, un medicamento utilizado para tratar algunos tipos de enfermedades psiquiátricas.
- furosemida, que pertenece a un tipo de medicamentos conocidos como diuréticos, que se utilizan para aumentar la cantidad de orina que usted produce.
- nitroglicerina, un medicamento utilizado para tratar la angina de pecho.
- algunos tipos de antibióticos (grupo de la rifamicina), ciclosporina (utilizada para prevenir el rechazo de órganos trasplantados) o antivirales como el ritonavir (utilizado para tratar el VIH/SIDA).
- metformina, un medicamento utilizado para tratar la diabetes.

Si está en uno de estos casos, hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Entresto.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo
Avise a su médico si piensa que está (o que podría quedarse) embarazada. Su médico normalmente le aconsejará que deje de tomar este medicamento antes de que se quede embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada, y le aconsejará tomar otro medicamento en lugar de Entresto.

Este medicamento no está recomendado en el embarazo temprano, y no se debe tomar cuando esté embarazada de más de 3 meses, dado que podría causar daños graves a su bebé si se utiliza después del tercer mes de embarazo.

Lactancia
No se recomienda Entresto para madres que estén en periodo de lactancia. Avise a su médico si está en periodo de lactancia o a punto de iniciar la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
Antes de conducir un vehículo, utilizar herramientas u operar máquinas, o llevar a cabo otras actividades que requieran concentración, asegúrese de que conoce cómo le afecta Entresto. Si se siente mareado o muy cansado mientras toma este medicamento, no conduzca un vehículo, monte en bicicleta o utilice maquinaria.

Entresto contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 97 mg/103 mg; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar Entresto

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Adultos
Normalmente empezará tomando un comprimido de 24 mg/26 mg o 49 mg/51 mg dos veces al día (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche). Su médico decidirá su dosis inicial exacta en función de qué medicamento ha estado tomando previamente y de su presión arterial. Su médico ajustará entonces la dosis cada 2-4 semanas dependiendo de cómo responda al tratamiento hasta encontrarle la mejor dosis.

La dosis objetivo recomendada es 97 mg/103 mg dos veces al día (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche).

Niños y adolescentes (un año y mayores)
Su médico (o el de su hijo) decidirá la dosis inicial en función de su peso corporal y de otros factores incluyendo los medicamentos tomados previamente. El médico ajustará la dosis cada 2-4 semanas hasta que encuentre la mejor dosis.

Entresto debe tomarse dos veces al día (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche)

Entresto comprimidos recubiertos con película no deben usarse en niños con un peso menor de 40 kg. Para estos pacientes está disponible Entresto granulado.

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

Trague los comprimidos con un vaso de agua. Puede tomar Entresto con o sin comida. No se recomienda dividir o triturar los comprimidos.

Si toma más Entresto del que debe
Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos de Entresto, o si alguien ha tomado sus comprimidos, contacte inmediatamente con su médico. Si experimenta mareo grave y/o fatiga, avise a su médico lo antes posible y túmbese.

Si olvidó tomar Entresto
Se recomienda tomar su medicamento a la misma hora cada día. Sin embargo, si ha olvidado tomar Entresto simplemente tome la próxima toma a la hora establecida. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Entresto
Si interrumpe el tratamiento con Entresto su estado puede empeorar. No deje de tomar su medicamento a no ser que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

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

Algunos efectos adversos pueden ser graves
- Deje de tomar Entresto y busque atención médica inmediata si nota hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, que puede producir dificultades para respirar o tragar. Estos podrían ser signos de angioedema (un efecto adverso poco frecuente que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Otros posibles efectos adversos:
Si alguno de los efectos adversos incluidos a continuación se convierte en grave, informe a su médico o farmacéutico.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- presión sanguínea baja, que puede causar síntomas como mareos y sensación de aturdimiento (hipotensión)

- niveles altos de potasio en sangre, detectados en test sanguíneo (hiperpotasemia)
- función renal disminuida (insuficiencia renal).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- tos
- mareo
- diarrea
- nivel bajo de glóbulos rojos, detectados en un test sanguíneo (anemia)
- cansancio (fatiga)
- incapacidad (aguda) del riñón para funcionar correctamente (fallo renal)
- nivel bajo de potasio en sangre, detectado en un test sanguíneo (hipopotasemia)
- dolor de cabeza
- desmayo (síncope)
- debilidad (astenia)
- sentirse mareado (náusea)
- presión sanguínea baja (mareo, sensación de aturdimiento) cuando se pasa de sentado o tumbado a de pie
- gastritis (dolor de estómago, náusea)
- sensación de dar vueltas (vértigo)
- nivel bajo de azúcar en la sangre, detectado en un test sanguíneo (hipoglucemia)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- reacción alérgica con erupción y picor (hipersensibilidad)
- mareo cuando se cambia de posición de sentado a de pie (mareo postural)
- nivel bajo de sodio en la sangre, detectado en un análisis de sangre (hiponatraemia)

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)
- ver, oir o sentir cosas que no están ahí (alucinaciones)
- cambios en el patrón de sueño (trastorno del sueño)

Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas)
- paranoia
- angioedema intestinal: hinchazón en el intestino que cursa con síntomas como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- espasmos musculares involuntarios (mioclonias)

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Entresto

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster/etiqueta del frasco después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
No utilice este medicamento si observa que el envase está dañado o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Entresto

- Los principios activos son sacubitrilo y valsartán.
  - Cada comprimido recubierto con película de 24 mg/26 mg contiene 24,3 mg de sacubitrilo y 25,7 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).
  - Cada comprimido recubierto con película de 49 mg/51 mg contiene 48,6 mg de sacubitrilo y 51,4 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).
  - Cada comprimido recubierto con película de 97 mg/103 mg contiene 97,2 mg de sacubitrilo y 102,8 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).
- Los demás componentes en el núcleo del comprimido son celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, crospovidona, estearato de magnesio, talco y dióxido de silicio coloidal (ver al final de la sección 2 en 'Entresto contiene sodio').
- Los recubrimientos de los comprimidos de 24 mg/26 mg y de 97 mg/103 mg contienen hipromelosa, dióxido de titanio (E171), Macrogol (4000), talco, óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro negro (E172).
- El recubrimiento de los comprimidos de 49 mg/51 mg contiene hipromelosa, dióxido de titanio (E171), Macrogol (4000), talco, óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Entresto 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos blanco violáceo, ovalados con la inscripción "NVR" en una cara y "LZ" en la otra. Dimensiones aproximadas de los comprimidos 13,1 mm x 5,2 mm.
Entresto 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos amarillo pálido, ovalados con la inscripción "NVR" en una cara y "L1" en la otra. Dimensiones aproximadas de los comprimidos 13,1 mm x 5,2 mm.
Entresto 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos rosa claro, ovalados con la inscripción "NVR" en una cara y "L11" en la otra. Dimensiones aproximadas de los comprimidos 15,1 mm x 6,0 mm.

Blísteres
Los comprimidos se presentan en envases que contienen 14, 20, 28, 56, 168 o 196 comprimidos y en envases múltiples que incluyen 7 envases, de los que cada uno contiene 28 comprimidos. Los comprimidos de 49 mg/51 mg y de 97 mg/103 mg también se presentan en envases múltiples que incluyen 3 envases, de los que cada uno contiene 56 comprimidos.

Frasco
Los comprimidos se presentan en un frasco de plástico blanco con un tapón a prueba de niños. El frasco contine 60 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

Responsable de la fabricación
Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Liubliana
Eslovenia

Novartis Farma S.p.A
Via Provinciale Schito 131
80058 Torre Annunziata (NA)
Italia

LEK farmacevtska družba d. d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDAVA
Trimlini 2D
Lendava 9220
Eslovenia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Prospecto: información para el usuario

Entresto 6 mg/6 mg granulado en cápsulas para abrir
Entresto 15 mg/16 mg granulado en cápsulas para abrir
sacubitrilo/valsartán

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted (o su hijo) empiecen a tomar este medicamento, porque contiene información importante.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted (o a su hijo), y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si usted (o su hijo) experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Entresto y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted (o su hijo) empiecen a tomar Entresto
3. Cómo tomar Entresto
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Entresto
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Entresto y para qué se utiliza

Entresto es un medicamento para el corazón que contiene un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina. Aporta dos principios activos, sacubitrilo y valsartán.

Entresto se utiliza para el tratamiento de un tipo de insuficiencia cardíaca en niños y adolescentes (a partir de un año de edad).

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

2. Qué necesita saber antes de que usted (o su hijo) empiecen a tomar Entresto

No tome Entresto
- si usted (o su hijo) son alérgicos a sacubitrilo, valsartán o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si usted (o su hijo) están tomando otro tipo de medicamento llamado inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril o ramipril), que se utilizan para tratar la presión arterial alta o la insuficiencia cardíaca. Si ha estado tomando inhibidores de la ECA, espere 36 horas después de haber tomado la última dosis antes de empezar a tomar Entresto (ver “Otros medicamentos y Entresto”).
- si alguna vez usted (o su hijo) ha tenido una reacción llamada angioedema (hinchazón rápido debajo la piel en zonas como la cara, la garganta, los brazos y las piernas que pueden poner en peligro su vida si la hinchazón de la garganta bloquea el paso del aire) cuando ha tomado un inhibidor de la ECA o antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) (como valsartán, telmisartán o irbesartán).
- si usted (o su hijo) ha tenido angioedema que es hereditario o de causa desconocida (idiopático).
- si usted (o su hijo) tiene diabetes o daño en la función renal y está siendo tratado con un medicamento para bajar la presión sanguínea que contiene aliskireno (ver “Otros medicamentos y Entresto”).
- si usted (o su hijo) tiene enfermedad hepática severa.

- si usted (o su hija) está embarazada de más de 3 meses (ver “Embarazo y lactancia”).

Si está en uno de estos casos, no tome Entresto y hable con su médico.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar o cuando esté tomando Entresto:
- si usted (o su hijo) está siendo tratado con un antagonista del receptor de angiotensina (ARA) o aliskireno (ver “No tome Entresto”).
- si usted (o su hijo) alguna vez ha tenido angioedema (ver “No tome Entresto” y sección 4 “Posibles efectos adversos”).
- si presenta dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea después de tomar Entresto. Su médico decidirá si continuar con el tratamiento. No deje de tomar Entresto por su cuenta.
- si usted (o su hijo) tiene la presión sanguínea baja o está tomando cualquier otro medicamento que reduce su presión sanguínea (por ejemplo, un medicamento que aumenta la producción de orina (diurético)) o tiene vómitos o diarrea, especialmente si es mayor de 65 años, o si tiene enfermedad hepática y presión arterial baja.
- si usted (o su hijo) tiene enfermedad del riñón.
- si usted (o su hijo) tiene deshidratación
- si las arterias de su riñón (o las de su hijo) se han estrechado.
- si usted (o su hijo) tiene enfermedad renal.
- si usted (o su hijo) experimenta alucinaciones, paranoia o cambios en los patrones de sueño mientras toma Entresto.
- si usted (o su hijo) tiene hiperpotasemia (niveles altos de potasio en la sangre).
- si usted (o su hijo) sufre de insuficiencia cardiaca clasificada como NYHA IV (incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort y pudiendo tener síntomas incluso en reposo).

Si está en uno de estos casos, hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Entresto.

Su médico podría comprobar la cantidad de potasio y sodio en su sangre a intervalos regulares durante el tratamiento con Entresto. Adicionalmente, su médico podría comprobar su presión arterial al inicio del tratamiento y cuando se incrementen las dosis.

Niños (menores de un año de edad)
No se recomienda el uso en niños menores de un año. La experiencia en este grupo de edad es limitada. Entresto comprimidos recubiertos con película está disponible para niños con un peso superior a 40 kg.

Toma de Entresto con otros medicamentos
Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si usted (o su hijo) está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Podría ser necesario cambiar de dosis, tomar otras precauciones o incluso dejar de tomar uno de los medicamentos. Esto es especialmente importante para los siguientes medicamentos:
- inhibidores de la ECA. No tome Entresto con inhibidores de la ECA. Si ha estado tomando un inhibidor de la ECA, espere 36 horas antes de tomar la última dosis del inhibidor de la ECA antes de empezar a tomar Entresto (ver “No tome Entresto”). Si deja de tomar Entresto, espere 36 horas después de tomar su última dosis de Entresto antes de empezar a tomar un inhibidor de la ECA.
- otros medicamentos utilizados para tratar la insuficiencia cardíaca o para bajar la presión sanguínea, como los antagonistas del receptor de angiotensina o aliskireno.
- algunos medicamentos conocidos como estatinas que se utilizan para bajar los niveles altos de colesterol (por ejemplo atorvastatina).
- sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo o avanafilo, que son unos medicamentos utilizados para tratar la disfunción eréctil o la hipertensión pulmonar.

- medicamentos que aumentan la cantidad de potasio en la sangre. Esto incluye suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, medicamentos ahorradores de potasio y heparina.
- un tipo de analgésicos llamados antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Cox-2). Si está tomando uno de estos medicamentos, su médico podría querer comprobar su función renal cuando empiece o le ajuste el tratamiento (ver "Advertencias y precauciones").
- litio, un medicamento utilizado para tratar algunos tipos de enfermedades psiquiátricas.
- furosemida, que pertenece a un tipo de medicamentos conocidos como diuréticos, que se utilizan para aumentar la cantidad de orina que usted produce.
- nitroglicerina, un medicamento utilizado para tratar la angina de pecho.
- algunos tipos de antibióticos (grupo de la rifamicina), ciclosporina (utilizada para prevenir el rechazo de órganos trasplantados) o antivirales como el ritonavir (utilizado para tratar el VIH/SIDA).
- metformina, un medicamento utilizado para tratar la diabetes.

Si está en uno de estos casos, hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Entresto.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo
Avise a su médico si piensa que usted (o su hija) está (o que podría quedarse) embarazada. Su médico normalmente le aconsejará que deje de tomar este medicamento antes de que se quede embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada, y le aconsejará tomar otro medicamento en lugar de Entresto.

Este medicamento no está recomendado en el embarazo temprano, y no se debe tomar cuando esté embarazada de más de 3 meses, dado que podría causar daños graves a su bebé si se utiliza después del tercer mes de embarazo.

Lactancia
No se recomienda Entresto para madres que estén en periodo de lactancia. Avise a su médico si está en periodo de lactancia o a punto de iniciar la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
Antes de conducir un vehículo, utilizar herramientas u operar máquinas, o llevar a cabo otras actividades que requieran concentración, asegúrese de que conoce cómo le afecta Entresto. Si se siente mareado o muy cansado mientras toma este medicamento, no conduzca un vehículo, monte en bicicleta o utilice maquinaria.

Entresto contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 97 mg/103 mg; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar Entresto

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su médico (o el de su hijo) decidirá la dosis inicial en función de su peso corporal y de otros factores incluyendo los medicamentos tomados previamente. El médico ajustará la dosis cada 2-4 semanas hasta que encuentre la mejor dosis.

Entresto debe tomarse dos veces al día (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche).

Vea las instrucciones de cómo preparar y tomar Entresto granulado.

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

Si toma más Entresto del que debe
Si accidentalmente usted (o su hijo) ha tomado demasiados gránulos de Entresto, o si alguien ha tomado sus gránulos, contacte inmediatamente con su médico. Si usted (o su hijo) experimenta mareo grave y/o fatiga, avise a su médico lo antes posible y túmbese.

Si usted (o su hijo) olvidó tomar Entresto
Se recomienda tomar su medicamento a la misma hora cada día. Sin embargo, si usted (o su hijo) ha olvidado tomar Entresto simplemente tome la próxima toma a la hora establecida. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si usted (o su hijo) interrumpe el tratamiento con Entresto
Si interrumpe el tratamiento con Entresto su estado puede empeorar. No deje de tomar su medicamento a no ser que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

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

Algunos efectos adversos pueden ser graves
- Deje de tomar Entresto y busque atención médica inmediata si usted (o su hijo) nota hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, que puede producir dificultades para respirar o tragar. Estos podrían ser signos de angioedema (un efecto adverso poco frecuente que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Otros posibles efectos adversos:
Si alguno de los efectos adversos incluidos a continuación se convierte en grave, informe a su médico o farmacéutico.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- presión sanguínea baja, que puede causar síntomas como mareos y sensación de aturdimiento (hipotensión)
- niveles altos de potasio en sangre, detectados en test sanguíneo (hiperpotasemia)
- función renal disminuida (insuficiencia renal).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- tos
- mareo
- diarrea
- nivel bajo de glóbulos rojos, detectados en un test sanguíneo (anemia)
- cansancio (fatiga)
- incapacidad (aguda) del riñón para funcionar correctamente (fallo renal)
- nivel bajo de potasio en sangre, detectado en un test sanguíneo (hipopotasemia)
- dolor de cabeza
- desmayo (síncope)

- debilidad (astenia)
- sentirse mareado (náusea)
- presión sanguínea baja (mareo, sensación de aturdimiento) cuando se pasa de sentado o tumbado a de pie
- gastritis (dolor de estómago, náusea)
- sensación de dar vueltas (vértigo)
- nivel bajo de azúcar en la sangre, detectado en un test sanguíneo (hipoglucemia)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- reacción alérgica con erupción y picor (hipersensibilidad)
- mareo cuando se cambia de posición de sentado a de pie (mareo postural)
- nivel bajo de sodio en la sangre, detectado en un análisis de sangre (hiponatraemia)

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)
- ver, oir o sentir cosas que no están ahí (alucinaciones)
- cambios en el patrón de sueño (trastorno del sueño)

Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas)
- paranoia
- angioedema intestinal: hinchazón en el intestino que cursa con síntomas como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- espasmos musculares involuntarios (mioclonias)

Comunicación de efectos adversos
Si usted (o su hijo) experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Entresto

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
No utilice este medicamento si observa que el envase está dañado o muestra signos de manipulación.
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Entresto
- Los principios activos son sacubitrilo y valsartán.
  - Cada Entresto 6 mg/6 mg granulado en cápsulas para abrir (gránulos en cápsula) contiene cuatro gránulos equivalente a 6,1 mg de sacubitrilo y 6,4 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).
  - Cada Entresto 15 mg/16 mg granulado en cápsulas para abrir (gránulos en cápsula) contiene diez gránulos equivalente a 15,18 mg de sacubitrilo y 16,07 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

- Los demás componentes de los gránulos son celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra y talco.
- Los componentes del recubrimiento son copolímero de metacrilato básico butilado, talco, ácido esteárico y laurilsulfato de sodio (ver al final de la sección 2 en 'Entresto contiene sodio').
- Los componentes de la cubierta de la cápsula son hipromelosa, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro (amarillo) (E172) (solo Entresto 15 mg/16 mg) y tinta de impresión.
    - Los ingredientes de la tinta de impresión son shellac, propilenglicol, óxido de hierro (rojo) (E172), solución de amoniaco (concentrado) e hidróxido de potasio.

Aspecto del producto y contenido del envase
Entresto 6 mg/6 mg granulado es de color blanco a ligeramente amarillo, de forma redondeada, de 2 mm de diámetro aproximadamente y se presentan en una cápsula. La cápsula consiste en una tapa blanca, con la inscripción "04" en rojo y un cuerpo transparente con la inscripción "NVR" en rojo. Hay una flecha impresa tanto en el cuerpo como en la tapa.
Entresto 15 mg/16 mg granulado es de color blanco a ligeramente amarillo, de forma redondeada, de 2 mm de diámetro aproximadamente y se presentan en una cápsula. La cápsula consiste en una tapa amarilla, con la inscripción "10" en rojo y un cuerpo transparente con la inscripción "NVR" en rojo. Hay una flecha impresa tanto en el cuerpo como en la tapa.

Entresto 6 mg/6 mg granulado en cápsulas para abrir y Entresto 15 mg/16 mg granulado en cápsulas para abrir se presentan en envases que contienen 60 cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

Responsable de la fabricación
Lek farmacevtska družba d.d.
Verovskova Ulica 57
1526 Liubliana
Eslovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Liubliana
Eslovenia

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
España

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Instrucciones para la toma de Entresto 6 mg/6 mg granulado en cápsulas para abrir y Entresto 15 mg/16 mg granulado en cápsulas para abrir

Para garantizar que utiliza Entresto gránulos de manera correcta para su hijo, es importante que siga estas instrucciones. Su médico, farmacéutico o enfermero le mostrará cómo hacerlo. Pregunte a alguno de ellos si tiene alguna duda.

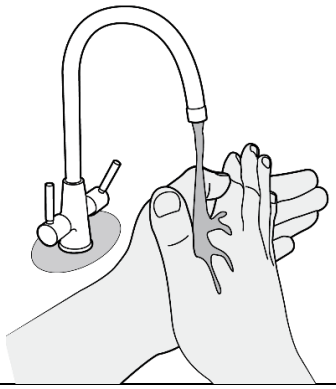
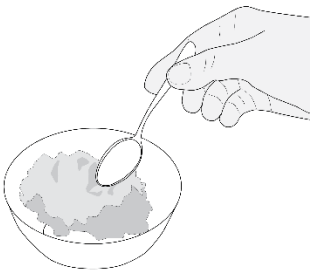
Entresto gránulos contienen cápsulas y están disponibles en dos dosis: 6 mg/6 mg gránulos y 15 mg/16 mg gránulos. Las cápsulas están envasadas en blísters. Podría recibir una o ambas dosis en función de la dosificación que necesite su hijo.

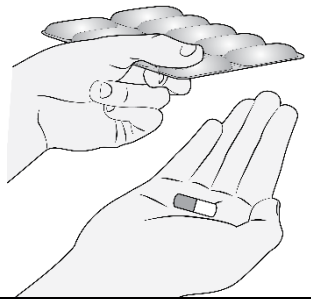
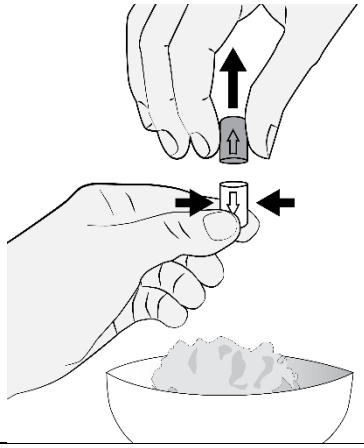
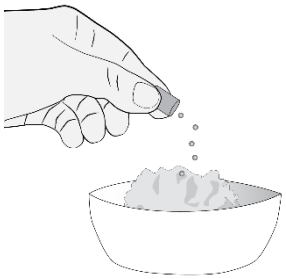
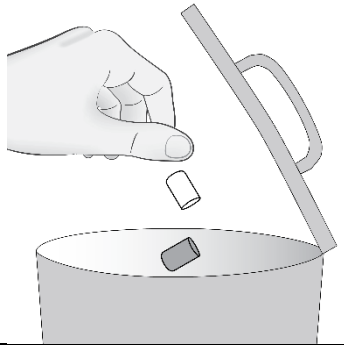
Puede distinguir las dos dosis por el color de la tapa de la cápsula y por su marca de impresión.
- La cápsula que contiene gránulos de 6 mg/6 mg tiene una tapa blanca con el número 04 impreso.
- La cápsula que contiene gránulos de 15 mg/16 mg tiene una tapa amarilla con el número 10 impreso.

Las cápsulas que contienen Entresto gránulos deben abrirse antes de su uso.

NO trague la cápsula completa. NO trague las cubiertas de las cápsulas vacías.

Su utiliza ambas dosis de Entresto gránulos, asegúrese de que utiliza el número correcto de cápsulas de cada dosis tal y como le ha indicado su médico, farmacéutico o enfermero.

Paso 1	• Lave y seque sus manos	
Paso 2	• Coloque los siguientes artículos en una superficie plana y limpia: o Un recipiente pequeño, taza o cuchara con una pequeña cantidad de comida blanda que le guste al niño. o Blisters conteniendo las cápsulas de Entresto gránulos. • Compruebe que tiene la(s) dosis correcta(s) de Entresto gránulos.	

Paso 3	• Empuje el blíster para sacar la(s) cápsula(s).	
Paso 4	Para abrir la cápsula: • Mantenga la cápsula en vertical (con la tapa de color arriba) de manera que los gránulos queden al fondo de la cápsula. • Mantenga la cápsula sobre la comida blanda. • Pellizque suavemente por el medio de la cápsula y estire suavemente para separar las dos partes de la cápsula. Tenga cuidado de no derramar el contenido.	
Paso 5	• Vacíe todos los gránulos de la cápsula en la comida. • Asegúrese de que no se pierde ningún gránulo. Repita los pasos 4 y 5 si necesita más de una cápsula para alcanzar la dosis prescrita.	
Paso 6	Dé la comida con los gránulos al niño inmediatamente, asegurándose de que su hijo se lo come todo. Asegúrese de que su hijo no mastica los gránulos para así evitar el cambio de sabor.	
Paso 7	Tire las cubiertas de las cápsulas vacías.