

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sacubitrilo/Valsartán Normon 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Sacubitrilo/Valsartán Normon 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Sacubitrilo/Valsartán Normon 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sacubitrilo/Valsartán Normon 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película de 24 mg/26 mg contiene 24,3 mg de sacubitrilo y 25,7 mg de valsartán.

Sacubitrilo/Valsartán Normon 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película de 49 mg/51 mg contiene 48,6 mg de sacubitrilo y 51,4 mg de valsartán.

Sacubitrilo/Valsartán Normon 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película de 97 mg/103 mg contiene 97,2 mg de sacubitrilo y 102,8 mg de valsartán.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Sacubitrilo/Valsartán Normon 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos de color blanco, elípticos, biconvexos, serigrafiados “S V” en una cara y anónimos en la otra. Dimensiones aproximadas del comprimido 9,2 mm x 4,7 mm ± 10%.

Sacubitrilo/Valsartán Normon 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos de color naranja, elípticos, biconvexos, serigrafiados “S V” en una cara y anónimos en la otra. Dimensiones aproximadas del comprimido 12,3 mm x 5,2 mm ± 10%.

Sacubitrilo/Valsartán Normon 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos de color terracota, elípticos, biconvexos, serigrafiados “S V” en una cara y anónimos en la otra. Dimensiones aproximadas del comprimido 15,3 mm x 7,3 mm ± 10%.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Insuficiencia cardiaca en adultos

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Consideraciones generales

Sacubitrilo/valsartán 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 sacubitrilo/valsartán 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 recomendación de la posología descrita a continuación es solo para los pacientes que han estado tomando un un inhibidor de la ECA o ARA II, el cual es equivalente a >10 mg de enalapril al día antes de iniciar el tratamiento con sacubitrilo/valsartán.

La dosis inicial recomendada de sacubitrilo/valsartán es un comprimido de 49 mg/51 mg dos veces al día. 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).

La dosis inicial recomendada es diferente en las situaciones descritas a continuación, para lo cual se deben usar otros medicamentos que contengan sacubitrilo/valsartán.

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 sacubitrilo/valsartán (ver sección 4.4).

En el estudio PARADIGM-HF, sacubitrilo/valsartán 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, (equivalente a < 10 mg de enalapril por día). Para estos pacientes, se deben usar otros medicamentos que contengan sacubitrilo/valsartán.

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). Para pacientes con PAS ≥ 100 a 110 mmHg, se deben usar otros medicamentos que contengan sacubitrilo/valsartán.

Poblaciones especiales

Pacientes de 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 m²).

Para el uso en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, se deben de usar otros medicamentos que contengan sacubitrilo/valsartán.

No hay experiencia en pacientes con enfermedad renal en estadio final por lo que no se recomienda el uso de sacubitrilo/valsartán.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis cuando se administra sacubitrilo/valsartán pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación Child-Pugh A).

Para el uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada, se deben usar otros medicamentos que contengan sacubitrilo/valsartán.

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

Población pediátrica

Para el uso en pacientes pediátricos, se deben usar otros medicamentos que contengan sacubitrilo/valsartán.

Forma de administración

Vía oral.

Sacubitrilo/valsartán 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). Sacubitrilo/valsartán 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 m²) (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 m²) (ver las secciones 4.3 y 4.5).
- Sacubitrilo/valsartán 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/1,73m²) estos pacientes podrían tener un riesgo mayor de hipotensión (ver sección 4.2). No hay experiencia en pacientes con enfermedad renal en estadio 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 antiinflamatorios 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).

Angioedema intestinal

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; 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 m²) (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 sacubitrilo/valsartán.

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 bajas con una dosis relativa estimada de 0,01% en el lactante 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 se encontraba por debajo del límite de detección. No se dispone de información suficiente sobre los efectos de sacubitrilo/valsartán en recién nacidos/niños lactantes. Debido al potencial riesgo de reacciones adversas en recién nacidos/niños lactantes, no se recomienda sacubitrilo/valsartán en mujeres en periodo de 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ 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
	Mioclonía	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	Fatiga	Frecuentes

alteraciones en el lugar de administración	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 cardíaca (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 de 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 las 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

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 (ARA II), 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-hipertroóficos 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 aumento inicial de la natriuresis, aumentó la

concentración de GMPc en orina, redujo los niveles plasmáticos del fragmento de la región media del péptido natriurético auricular (MR-proANP) y el fragmento aminoterminal del péptido 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 cardíaca 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 cardíaca.

Neprilisina es una de las múltiples enzimas involucradas en el aclaramiento β -amiloide (β A) 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 β A1-38 comparado con placebo; no hubo cambios en las concentraciones de β A1-40 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 refirieron 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] \leq 40% modificada posteriormente a \leq 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 m²) e insuficiencia hepática grave por lo que 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 cardíaca, 3,1% para la muerte CV únicamente, y 2,8% para la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca 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

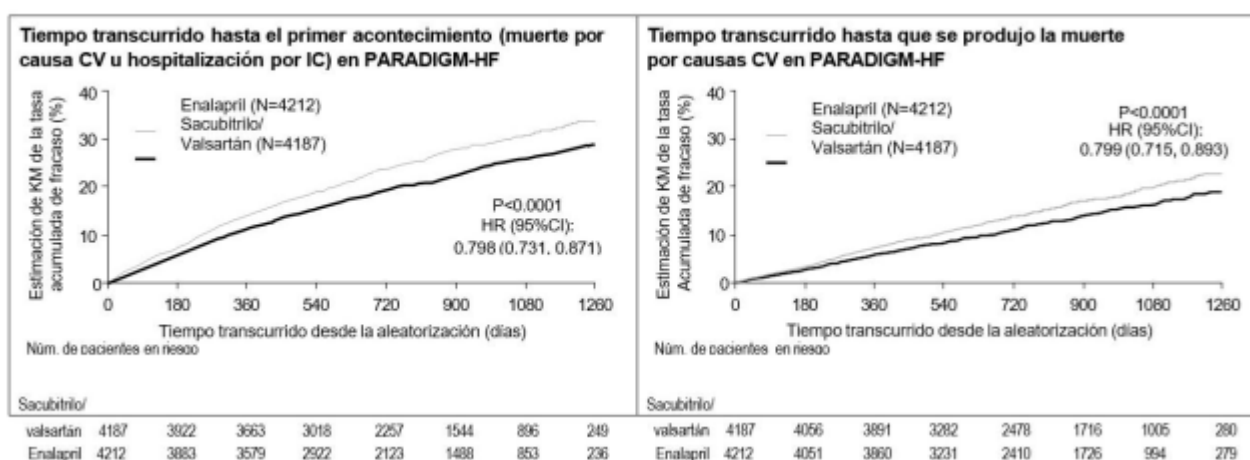
*La variable principal se definió como el tiempo hasta el primer acontecimiento de muerte CV u hospitalización por IC.

**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



La experiencia en pacientes que no están tomando un inhibidores de la ECA o de ARA II o que toman dosis bajas de estos medicamentos (equivalente a <10 mg enalapril/día) es limitada. En estos casos, se deben utilizar otros productos que contengan sacubitrilo/valsartán (véase también la sección 4.2).

Población pediátrica

Para el uso en población pediátrica, se deben utilizar otros medicamentos que contengan sacubitrilo/valsartán.

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 ($T_{1/2}$) 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 ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y grave ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) fue 1,4 veces y 2,2 veces superior comparada con pacientes con insuficiencia renal leve ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 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 vio 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 ($\leq 0,72$ veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) según el AUC) y en conejos a dosis $\geq 4,9$ 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 maternas que se observaron en conejos a dosis de sacubitrilo/valsartán de $\geq 4,9$ mg de sacubitrilo/5,1 mg de valsartán/kg/día. Se observaron anomalías cardiovasculares (principalmente cardiomegalia) en fetos de conejos a dosis maternas 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 embriofetal 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 β A en LCR de monos cinomolgus se redujo, aumentando los niveles de β A1-40, 1-42 y 1-38 en LCR; no hubo aumento correspondiente en los niveles de β A en el cerebro. En un ensayo de dos semanas en voluntarios sanos no se observaron aumentos en LCR de β A1-40 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.
Esterato de magnesio.
Talco.
Sílice coloidal anhidra.

Recubrimiento

Sacubitrilo/Valsartán Normon 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película

Hipromelosa.
Macrogol (6000).
Talco.

Sacubitrilo/Valsartán Normon 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película

Hipromelosa.
Macrogol.
Talco.
Óxido de hierro rojo (E172).
Óxido de hierro amarillo (E172).

Sacubitrilo/Valsartán Normon 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película
Hipromelosa.
Macrogol.
Talco.
Óxido de hierro rojo (E172).
Óxido de hierro amarillo (E172).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC-PVDC/Aluminio.

Sacubitrilo/Valsartán Normon 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Tamaño de envase: 28 comprimidos recubiertos con película.

Sacubitrilo/Valsartán Normon 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Tamaño de envase: 56 comprimidos recubiertos con película.

Sacubitrilo/Valsartán Normon 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Tamaño de envase: 56 comprimidos recubiertos con película.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sacubitrilo/Valsartán Normon 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.062
Sacubitrilo/Valsartán Normon 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.063
Sacubitrilo/Valsartán Normon 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.064

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

Marzo 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.es>