

ENTRESTO®

sacubitril valsartana sódica hidratada

APRESENTAÇÕES

Entresto® 50 mg - embalagens contendo 28 comprimidos revestidos.

Entresto® 100 mg - embalagens contendo 28 ou 60 comprimidos revestidos.

Entresto® 200 mg - embalagens contendo 28 ou 60 comprimidos revestidos.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de Entresto® 50 mg contém 56,551 mg de sacubitril valsartana sódica hidratada (equivalente a 50 mg de ácido anidro livre).

Cada comprimido revestido de Entresto® 100 mg contém 113,103 mg de sacubitril valsartana sódica hidratada (equivalente a 100 mg de ácido anidro livre).

Cada comprimido revestido de Entresto® 200 mg contém 226,206 mg de sacubitril valsartana sódica hidratada (equivalente a 200 mg de ácido anidro livre).

Entresto® contém sacubitril valsartana sódica hidratada que é um complexo de sal das formas aniônicas de sacubitril e valsartana, cátions de sódio e moléculas de água na razão molar de 1:1:3:2:5, respectivamente. Após a administração oral, Entresto® se dissocia em sacubitril (que é metabolizado adicionalmente ao LBQ657 [sacubitrilato]) e valsartana.

Excipientes: celulose microcristalina, hiprolose, crospovidona, estearato de magnésio, talco e dióxido de silício. Excipientes do revestimento: hipromelose, macrogol, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto (para 50 mg e 200 mg) e óxido de ferro amarelo (para 100 mg).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Entresto® é indicado para reduzir o risco de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica. Os benefícios são mais claramente evidentes em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) abaixo do normal.

O julgamento clínico deve ser usado para decidir quem tratar, uma vez que a FEVE é uma medida variável.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**PARADIGM-HF**

PARADIGM-HF foi um estudo multinacional, randomizado, duplo-cego, com 8.442 pacientes¹. Comparando Entresto® com enalapril, ambos administrados a pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica, classe II – IV da NYHA e fração de ejeção reduzida (fração de ejeção ventricular esquerda [FEVE] ≤ 40%, posteriormente alterada para ≤ 35%), além de outra terapia para insuficiência cardíaca². O desfecho primário foi o composto de morte cardiovascular (CV) ou hospitalização por insuficiência cardíaca (HF)³.

Antes da participação no estudo, os pacientes foram bem tratados com a terapia padrão, que incluiu inibidores no estudo, os pacientes foram bem tratados com a terapia padrão, que incluiu inibidores de ECA/BRAs (> 99%), betabloqueadores (94%), antagonistas mineralocorticoides (58%) e diuréticos (83%)⁴. A duração mediana do acompanhamento foi de 27 meses e os pacientes foram tratados por até 4,3 anos⁵.

Os pacientes precisavam descontinuar sua terapia atual com inibidor da ECA ou BRA e entrar em um período de introdução (run-in) simples-cego sequencial durante o qual receberam tratamento com enalapril 10 mg duas vezes ao dia, seguido pelo tratamento com Entresto® 100 mg duas vezes ao dia, aumentando para 200 mg duas vezes ao dia². Os pacientes foram então randomizados para o período duplo-cego do estudo para receber Entresto® 200 mg ou enalapril 10 mg duas vezes ao dia [Entresto® (n=4.209); enalapril (n=4.233)]¹.

A idade média da população estudada foi de 64 anos e 19% tinham 75 anos ou mais. Na randomização, 70% dos pacientes eram classe II e 25% eram Classe III/IV da NYHA6. A FEVE média foi de 29% e houve 963 (11,4%) pacientes com FEVE basal de > 35% e ≤ 40%. No grupo Entresto®, 76% dos pacientes permaneceram na dose alvo de 200 mg duas vezes ao dia no final do estudo (dose média diária de 375 mg). No grupo enalapril, 75% dos pacientes permaneceram na dose alvo de 10 mg duas vezes ao dia no final do estudo (dose média diária de 18,9 mg)⁷.

Entresto® demonstrou superioridade clinicamente relevante e estatisticamente significativa em relação ao enalapril, reduzindo o risco de morte cardiovascular ou hospitalizações por insuficiência cardíaca em 20% (razão de risco (RR): 0,80, IC 95% [0,73; 0,87], p unicaudal = 0,0000002) versus enalapril⁸. Este efeito foi observado inicialmente e foi sustentado ao longo da duração do estudo⁹. A redução absoluta do risco foi de 4,69%¹⁰. Uma redução estatisticamente significativa para morte CV e primeira hospitalização HF foi observada (morte CV, RRR 20%, RR 0,80; IC 95% [0,71, 0,89], p unicaudal = 0,00004; e hospitalização por insuficiência cardíaca RRR 21%; RR 0,79; IC 95% [0,71, 0,89], p unicaudal = 0,00004)⁸; vide Tabela 1 e figura 1. Morte súbita foi responsável por 45% das mortes cardiovasculares e foi reduzida em 20% nos pacientes tratados com Entresto® em comparação com pacientes tratados com enalapril (RR 0,80, p = 0,0082)¹¹. Falência cardíaca foi responsável por 26% das mortes cardiovasculares e foi reduzida em 21% nos pacientes tratados com Entresto® em comparação com pacientes tratados com enalapril (RR 0,79, p = 0,0338)¹².

Esta redução de risco foi observada consistentemente entre subgrupos incluindo: idade, gênero, raça, geografia, classe NYHA, fração de ejeção, função renal, história de diabetes ou hipertensão, terapia anterior para insuficiência cardíaca e fibrilação atrial¹³.

Entresto® também reduziu significativamente a mortalidade por todas as causas em 16% em comparação com enalapril (RRR 16%, RR 0,84; IC 95% [0,76 a 0,93], p unicaudal = 0,0005) (Tabela 1). A redução absoluta de risco foi de 2,84%¹⁴.

Tabela 1 - Efeito do tratamento para o desfecho composto primário, seus componentes e mortalidade por todas as causas – PARADIGM-HF⁸

	Entresto® N = 4187[#] n (%)	enalapril N = 4212[#] n (%)	Razão de Risco (IC 95%)	Redução de Risco Relativa	Valor p***
Desfecho Composto Primário de Morte CV e Hospitalizações por Insuficiência Cardíaca*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Componentes individuais do desfecho composto primário					
Morte CV **	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Primeira Hospitalização por Insuficiência Cardíaca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Desfecho secundário					
Mortalidade por todas as causas 14	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

* O desfecho primário foi definido como o período até o primeiro evento.

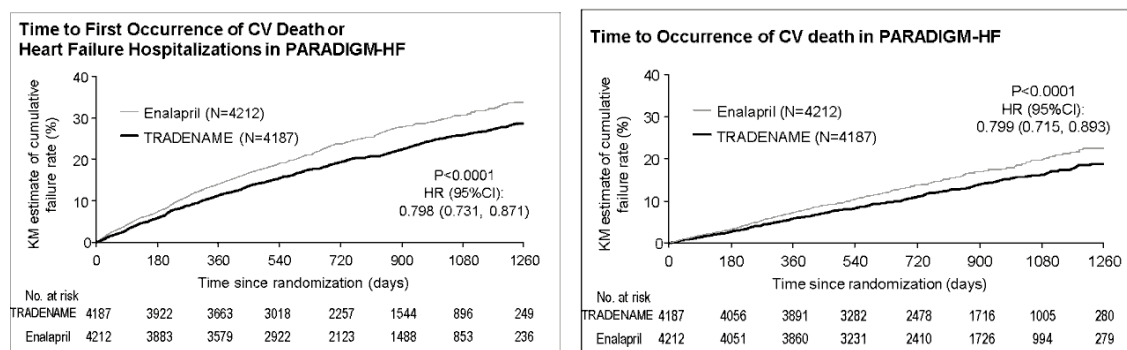
** Morte CV inclui todos os pacientes que morreram até a data de corte independentemente de hospitalização anterior.

*** Valor p unicaudal.

[#] Conjunto completo de análise

O Kaplan-Meier apresentado na figura abaixo (esquerda) mostra o tempo até a primeira ocorrência do desfecho composto primário de morte CV ou hospitalização por insuficiência cardíaca. O efeito do tratamento com Entresto® foi evidente inicialmente e sustentado pela duração do estudo. A figura Kaplan-Meier apresentada abaixo (direita) mostra o tempo até o desfecho morte CV.

Figura 1 - Curvas Kaplan-Meier para o desfecho composto primário e o componente morte CV – PARADIGM-HF
9, 15



Em geral, houve menos hospitalizações por todas as causas em pacientes tratados com Entresto® em comparação com enalapril, incluindo uma redução no risco relativo de 12% para a primeira hospitalização (RR 0,88 [IC 95%: 0,82, 0,94], P<0,001), e uma redução da taxa relativa de 16% para o número total de hospitalizações (RR 0,84 [IC 95%: 0,78, 0,91], P<0,001)^{16, 17}.

Entresto® demonstrou uma pontuação de dados clínicos significativamente melhor para os domínios relacionados a sintomas de HF e limitações físicas avaliadas pelo Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) [Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City], um questionário autoadministrado¹⁸. Mais pacientes melhoraram a classe funcional do NYHA do baseline até o Mês 8 com Entresto® (16%) em comparação com enalapril (14%) e menos pacientes apresentaram piora na classe funcional do NYHA (10% vs 13%, respectivamente)¹⁹.

PARAGON-HF

PARAGON-HF, foi um ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego comparando Entresto® e valsartana em 4.796 pacientes adultos com insuficiência cardíaca sintomática com fração de ejeção preservada (fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\geq 45\%$) e doença cardíaca estrutural [aumento do átrio esquerdo ou hipertrofia ventricular esquerda (HVE)]. Pacientes com pressão arterial sistólica <110 mmHg e pacientes com qualquer FEVE ecocardiográfica anterior <40% na triagem foram excluídos.

O objetivo primário do PARAGON-HF foi o desfecho composto de hospitalizações totais (primeira e recorrentes) por insuficiência cardíaca (IC) e morte cardiovascular (CV).

Após descontinuar o tratamento com iECA ou BRA, os pacientes entraram em períodos sequenciais de *run-in* abertos durante os quais receberam valsartana 80 mg duas vezes ao dia, seguidos de Entresto® 100 mg duas vezes ao dia. Os pacientes em baixas doses anteriores de um iECA ou BRA começaram o período de *run-in* recebendo valsartana 40 mg duas vezes ao dia por 1-2 semanas. Os pacientes que completaram com êxito os períodos de *run-in* sequenciais foram randomizados para receber Entresto® 200 mg (N = 2.419) duas vezes ao dia ou valsartana 160 mg (N = 2.403) duas vezes ao dia. A duração média do acompanhamento foi de 35 meses e os pacientes foram tratados por até 4,7 anos.

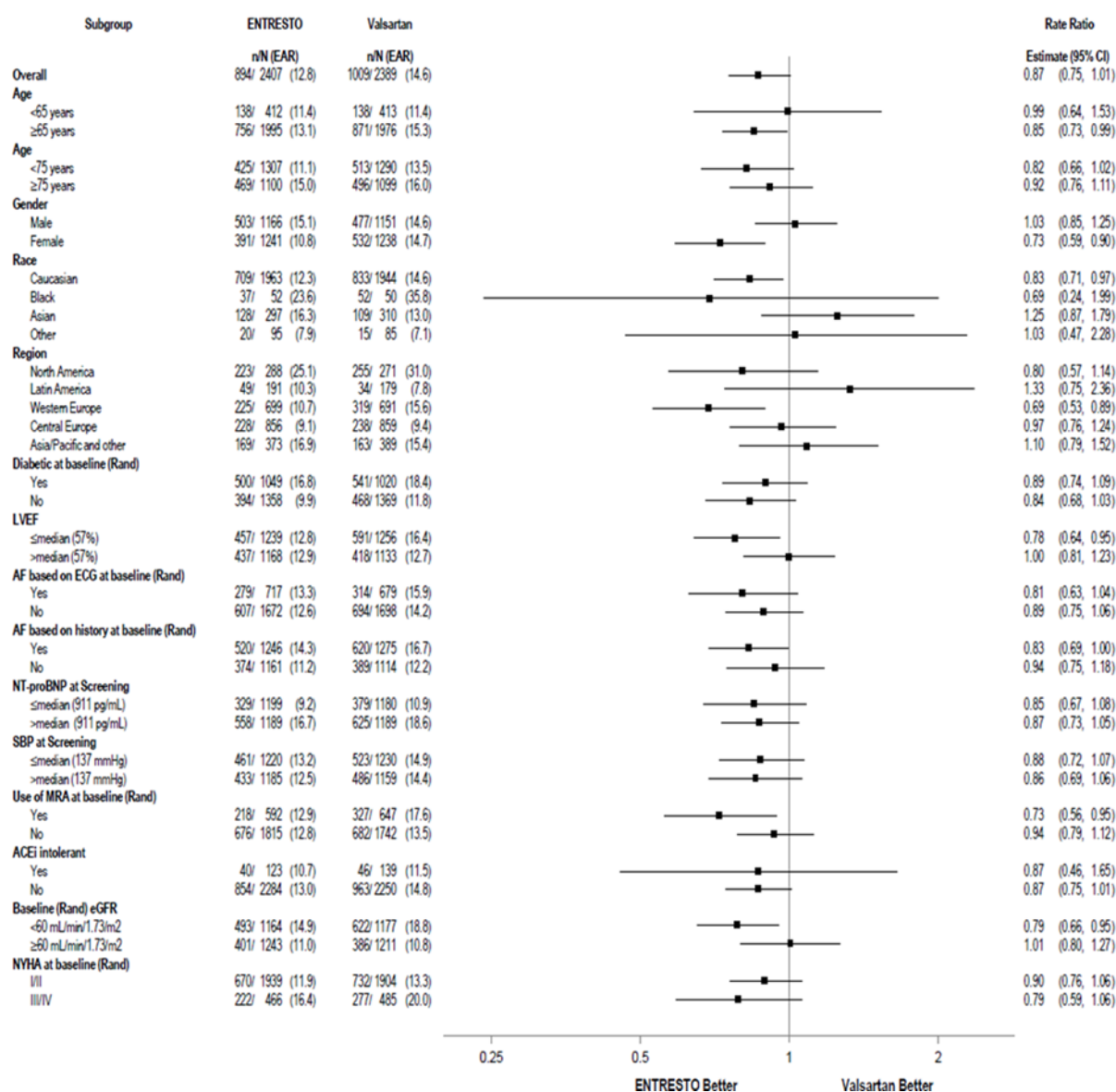
A média de idade da população estudada foi de 73 anos e 52% eram do sexo feminino. Na randomização, 77% dos pacientes eram Classe II da NYHA, 19% eram Classe III da NYHA e 0,4% eram Classe IV da NYHA. A mediana da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi de 57%. A causa subjacente da insuficiência cardíaca foi de etiologia isquêmica em 36% dos pacientes. Além disso, 96% tinham história de hipertensão, 23% tinham história de infarto do miocárdio, 46% tinham eTFG <60 mL / min / 1,73 m² e 43% tinham *diabetes mellitus*. A maioria dos pacientes estava em uso de betabloqueadores (80%) e diuréticos (95%).

Em PARAGON-HF, Entresto® reduziu a taxa do desfecho composto de hospitalizações por IC total (primeira e recorrentes) e morte CV, com base em uma análise usando um modelo de taxas proporcionais, em 13% em comparação com valsartana (razão de taxas [RR]; 0,87; IC 95% [0,75, 1,01], p = 0,059). O efeito do tratamento foi impulsionado principalmente pela redução de 15% no total de hospitalizações por IC em pacientes randomizados para Entresto® (RR 0,85; IC 95% [0,72, 1,00]).

Entresto® reduziu em 14% a taxa do desfecho composto de agravamento da insuficiência cardíaca total (hospitalizações por IC e visitas urgentes por IC) e morte CV (RR 0,86; IC de 95% [0,75, 0,99])^{20,21}.

Uma ampla faixa de características demográficas, características de linha de base da doença e medicações concomitantes de linha de base foram examinadas quanto à sua influência nos resultados (Figura 2).

Figura 2: Desfecho composto primário de total de hospitalizações por IC e morte CV - Análise de subgrupo - PARAGON-HF^{20,21}



Nota: A figura acima apresenta efeitos em vários subgrupos, todos os quais são características de linha de base. Os limites de confiança de 95% mostrados não levam em consideração o número de comparações feitas e podem não refletir o efeito de um fator específico após o ajuste de todos os outros fatores.

Em uma análise da relação entre a FEVE e o resultado em PARADIGM-HF e PARAGON-HF, os pacientes com FEVE abaixo do normal (até aproximadamente 60%) tratados com Entresto[®] apresentaram maior redução de risco (Tabela 2 e Figura 3, e Figura 4). A FEVE é uma medida variável que pode mudar com o tempo, e a faixa normal difere de acordo com as características do paciente e o método de avaliação; os prescritores devem usar o julgamento clínico para decidir quem tratar. Em ambos os estudos, o efeito do tratamento com Entresto[®] foi demonstrado precocemente e sustentado ao longo da duração dos ensaios (Figura 1 e 4).

Tabela 2 - Efeito do tratamento para desfechos compostos (primários e expandidos) e componentes para FEVE ≤ 60% - PARAGON-HF^{20,21}

	Entresto® N = 1,688		Valsartana N = 1,683		Tamanho de efeito (95% CI)
Desfechos de eficácia	n	Taxa do evento ^a	n	Taxa do evento ^a	
Desfecho composto do total de hospitalizações por IC (primeira e recorrentes) e morte CV	619	12.7	761	15.9	RR = 0.79 (0.67, 0.94)
Desfecho composto de agravamento total por IC ^b e morte CV	653	13.3	798	16.7	RR = 0.80 (0.67, 0.94)
Componentes individuais dos desfechos compostos					
Hospitalizações totais por IC	469	9.6	594	12.4	RR = 0.76 (0.62, 0.92)
Morte CV	150	3.1	167	3.5	HR = 0.88 (0.71, 1.10)
Total de agravamento por HF ^b	503	10.3	631	13.2	RR = 0.75 (0.62, 0.91)
Desfechos secundários	n/N	Mudança em relação ao basal (SE)	n/N	Mudança em relação ao basal (SE)	Diferença entre tratamentos (95% CI)
Mudança na pontuação do sumário clínico do KCCQ aos 8 meses	1578/1677	-1.67 (0.42)	1571/1671	-2.71 (0.42)	LSM = 1.03 (-0.13, 2.20)
	n/N	Taxa do evento	n/N	Taxa do evento	Diferença entre tratamentos (95% CI)
Mudança favorável na classe de NYHA aos 8 meses	1481/1625	N/A	1452/1618	N/A	OR = 1.42 (1.08, 1.88) ^c
Desfecho composto renal ^d	22/1688	0.45	47/1683	0.99	HR = 0.45 (0.27, 0.75)
Mortalidade por todas as causas	256/1688	5.23	267/1683	5.57	HR = 0.94 (0.79, 1.11)

Abreviaturas: RT = razão de taxa (*rate ratio*), RR = razão de risco (*hazard ratio*), RC = razão de chances (*odds ratio*), SE = erro padrão

^a taxa de eventos por 100 pacientes-ano

^b O composto de agravamento da IC incluiu o total de visitas urgentes (primeira e recorrentes) por IC e hospitalizações por IC. Uma visita urgente por IC foi definida como uma avaliação urgente e não planejada por um médico, por ex. em um pronto-socorro, e necessitando de tratamento intravenoso.

^c O *odds ratio* para a mudança de classe da NYHA representa o *odds ratio* comum baseado em modelo de melhora e não piora, com OR > 1 refletindo mudanças favoráveis no grupo de Entresto®.

^d Definido como morte renal, alcance de doença renal em estágio final ou redução ≥50% na taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) em relação à linha de base.

Figura 3: Número médio de eventos ao longo do tempo para o desfecho composto primário de hospitalizações totais por IC total e morte CV em pacientes com FEVE $\leq 60\%$ - PARAGON-HF^{20,21}.

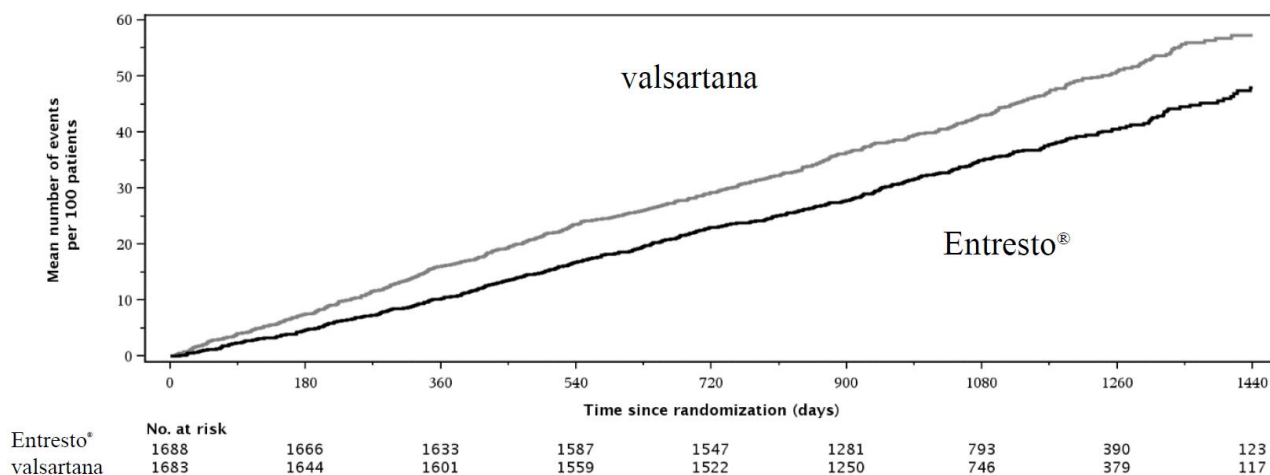
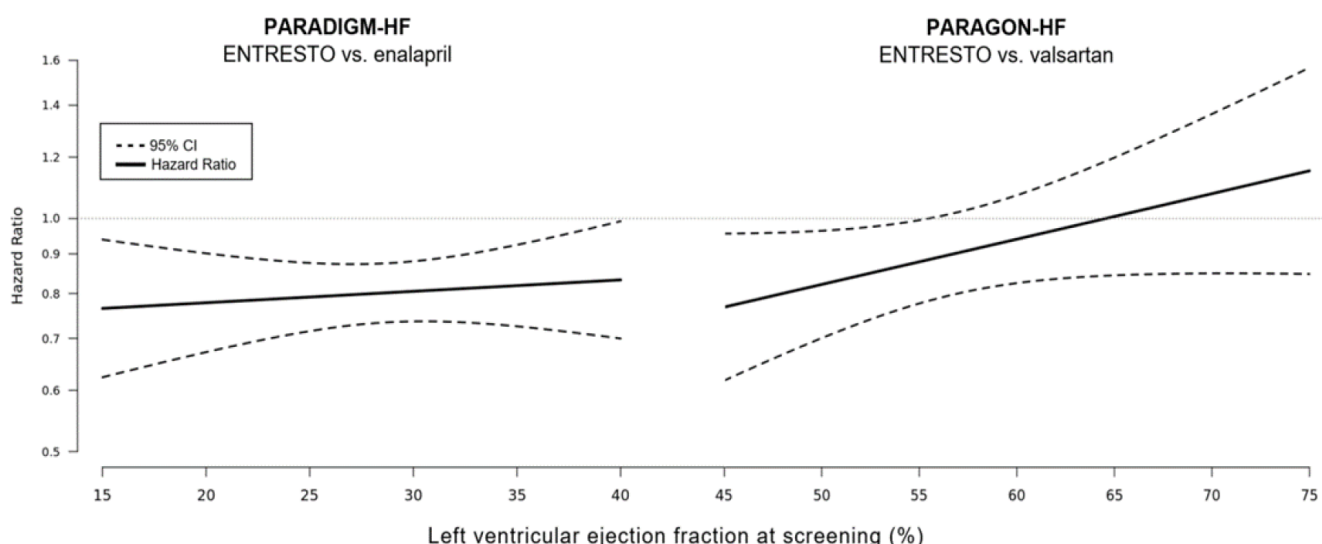


Figura 4: Efeito do tratamento para o desfecho composto de tempo até a primeira hospitalização por IC ou morte CV por FEVE no PARADIGM-HF e no PARAGON-HF^{20,21}.



TITRATION

TITRATION foi um estudo de 12 semanas de segurança e tolerabilidade em 538 pacientes com insuficiência cardíaca crônica (NYHA classe II – IV) e disfunção sistólica (fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 35\%$) virgens de terapia com inibidor da ECA ou BRA ou estavam recebendo doses variáveis de inibidores da ECA ou BRAs antes da entrada no estudo^{22,23}. Os pacientes começaram com Entresto® 50 mg duas vezes ao dia, fizeram titulação crescente para 100 mg duas vezes ao dia e então para a dose alvo de 200 mg duas vezes ao dia com um regime de 3 semanas ou 6 semanas²³. Em geral, 76% dos pacientes atingiram e mantiveram a dose alvo de Entresto® 200 mg duas vezes ao dia sem nenhuma interrupção da dose ou titulação decrescente ao longo de 12 semanas²⁴. Mais pacientes que eram virgens de terapia anterior com inibidor da ECA ou BRA ou estavam recebendo terapia de baixa dose (equivalente a < 10 mg de enalapril/dia) conseguiram atingir e manter Entresto® 200 mg quando a titulação ascendente foi feita em 6 semanas versus 3 semanas²⁵.

PARAMOUNT

PARAMOUNT, um estudo randomizado, duplo-cego, em pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda $\geq 45\%$, comparando 200 mg de Entresto® (n=149) com 160 mg de valsartana (n=152) duas vezes ao dia, demonstrou redução estatisticamente maior (p= 0,0050) em NT pro-BNP desde o período basal até a Semana 12^{26,27,28}. A redução desde o período basal em NT-proBNP foi semelhante nas Semanas 12 e 36 em pacientes tratados com Entresto®, enquanto o NT-proBNP diminuiu desde a Semana 12 a 36 em pacientes tratados com valsartana²⁷. Reduções significativas no tamanho VPS14 Entresto_Bula_Profissional

atrial esquerdo, tanto do volume atrial esquerdo indexado ($p=0,0069$) como na dimensão atrial esquerda ($p=0,0337$) foram observadas na Semana 36³⁰. Uma melhora estatisticamente significativa na classe NYHA foi observada na Semana 36 ($p=0,0488$)³¹.

Dados de segurança pré-clínicos

Estudos de segurança pré-clínicos conduzidos com Entresto® incluíram a avaliação de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento; Entresto® não apresentou efeitos adversos nos sistemas orgânicos vitais. A maioria dos achados observados nos estudos de toxicidade repetida foi reversível e atribuível à farmacologia do bloqueio do receptor AT1.

Carcinogenicidade, mutagênese e toxicidade genética

Estudos de carcinogenicidade conduzidos em camundongos e ratos com sacubitril e valsartana não identificaram nenhum potencial carcinogênico para Entresto®. As doses de sacubitril estudadas (alta dose de 1.200 e 400 mg/kg/dia em camundongos e ratos, respectivamente) foram cerca de 29 e 19 vezes, respectivamente, a dose humana máxima recomendada (DHMR) em uma base mg/m². As doses de valsartana estudadas (alta dose de 160 e 200 mg/kg/dia em camundongos e ratos, respectivamente) foram cerca de 4 e 10 vezes, respectivamente, a dose humana máxima recomendada em uma base mg/m².

Estudos de mutagenicidade e clastogenicidade conduzidos com Entresto®, sacubitril e valsartana não revelaram nenhum efeito em nível genético ou cromossômico.

Toxicidade reprodutiva

Entresto® não apresentou nenhum efeito na fertilidade ou desenvolvimento embrionário inicial em ratos em uma dose de até 150 mg/kg/dia ($\leq 1,0$ vez e $\leq 0,18$ vez a DHMR com base na AUC de valsartana e sacubitrilato, respectivamente). O tratamento com Entresto® durante a organogênese resultou em letalidade embriofetal elevada em ratos a doses ≥ 100 mg/kg/dia ($\leq 0,72$ vez a DHMR com base na AUC) e coelhos a doses ≥ 10 mg/kg/dia [2 vezes e 0,03 vez a DHMR com base na AUC de valsartana e sacubitrilato, respectivamente]. Entresto® é teratogênico com base em uma baixa incidência de hidrocefalia fetal, associada a doses matematicamente tóxicas, que foi observada em coelhos a uma dose de Entresto® ≥ 10 mg/kg/dia. Os efeitos embriofetais adversos de Entresto® são atribuídos à atividade do antagonista do receptor de angiotensina (vide “Advertências e precauções - Mulheres com potencial para engravidar (e medidas contraceptivas, se aplicáveis), Gravidez, Amamentação e Fertilidade”).

Estudos de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, conduzidos com sacubitril a doses de até 750 mg/kg/dia [2,2 vezes a DHMR com base na AUC] e valsartana a doses de até 600 mg/kg/dia [0,86 vez a DHMR com base na AUC] indicam que o tratamento com Entresto® durante a organogênese, gestação e lactação podem afetar o desenvolvimento e sobrevivência dos filhotes.

Outros achados pré-clínicos

Os efeitos de Entresto® nas concentrações de beta amiloide no líquido cefalorraquidiano (LCR) e tecido cerebral foram avaliados em macacos cynomolgus jovens (2 a 4 anos) tratados com Entresto® (50 mg/kg/dia) por 2 semanas. Neste estudo, Entresto® apresentou um efeito farmacodinâmico no clearance (depuração) de A no LCR em macacos cynomolgus, elevando os níveis de A-beta 1-40, 1-42 e 1-38 no LCR; não houve uma elevação correspondente nos níveis de A-beta no cérebro. Elevações no A-beta 1-40 e 1-42 no LCR não foram observados em um estudo com voluntários saudáveis de 2 semanas em humanos (vide “Características farmacológicas”).

Referências bibliográficas

1. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Table 14.1- 1.1 [64].
2. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Section 9.1 [19].
3. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Section 8.1 [27].
4. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Table 14.1- 3.2.a [92].
5. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Table 14.3- 1.1 [36].
6. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled

-
- study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Table 14.1- 3.1 [93].
7. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Table 14.3- 1.9 [66].
 8. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Table 14.2- 1.1.post.14 [94].
 9. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Figure 14.2- 1.2 [98].
 10. [Clinical Overview] 2.5- EU 2.5 Table 4-1 [62].
 11. [Summary of Clinical Efficacy] 2.7.3- EU 2.7.3 Appendix 1 Table 14.2- 1.5 [78].
 12. [Summary of Clinical Efficacy] 2.7.3- EU 2.7.3 Appendix 1 Table 14.2- 1.4 [77].
 13. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Figure 11-6 [96].
 14. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Table 14.2- 2.1 [97].
 15. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Figure 14.2- 1.2.1 [99].
 16. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Table 14.2- 3.2 [100].
 17. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Table 14.2-3. 5 [101].
 18. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Table 14.2- 2.4 [102].
 19. [Study LCZ696B2314 report (2014)] : A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (HF) and reduced ejection fraction. Table 14.2- 3.19.post.01 [103].
 20. [2.5 Clinical Overview in Chronic Heart Failure. Novartis. 2021]
 21. [2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in Chronic Heart Failure. Novartis. 2021]
 22. [Study LCZ696B2228 report (2014)] A multicenter, randomized, double-blind, parallel group study to assess the safety and tolerability of initiating LCZ696 in heart failure patients comparing two titration regimens. Section 10.1 [104].
 23. [Study LCZ696B2228 report (2014)] A multicenter, randomized, double-blind, parallel group study to assess the safety and tolerability of initiating LCZ696 in heart failure patients comparing two titration regimens. Section 9 [105].
 24. [Study LCZ696B2228 report (2014)] A multicenter, randomized, double-blind, parallel group study to assess the safety and tolerability of initiating LCZ696 in heart failure patients comparing two titration regimens. Table 14.2- 2.8 [106].
 25. [Study LCZ696B2228 report (2014)] A multicenter, randomized, double-blind, parallel group study to assess the safety and tolerability of initiating LCZ696 in heart failure patients comparing two titration regimens. Table 14.2- 2.1 [107].
 26. [Study LCZ696B2214 report (2013)] A 36-Week, randomized, double-blind, multi-center, parallel group, active controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of LCZ696 compared to valsartan in patients with CHF and preserved leftventricular ejection fraction Table 10-1 [30].
 27. [Study LCZ696B2214 report (2013)] A 36-Week, randomized, double-blind, multi-center, parallel group, active controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of LCZ696 compared to valsartan in patients with CHF and preserved leftventricular ejection fraction. Table 14.2- 1.1 [73].
 28. [Study LCZ696B2214 report (2013)] A 36-Week, randomized, double-blind, multi-center, parallel group, active controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of LCZ696 compared to valsartan in patients with CHF and preserved leftventricular ejection fraction. Section 9.1 [76].
 29. [Study LCZ696B2214 report (2013)] A 36-Week, randomized, double-blind, multi-center, parallel group, active controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of LCZ696 compared to valsartan in patients with CHF and preserved leftventricular ejection fraction Figure 11.1 [109].
-

30. [Study LCZ696B2214 report (2013)] A 36-Week, randomized, double-blind, multi-center, parallel group, active controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of LCZ696 compared to valsartan in patients with CHF and preserved leftventricular ejection fraction Table 14.2- 4.1c ext. [110].
31. [Study LCZ696B2214 report (2013)] A 36-Week, randomized, double-blind, multi-center, parallel group, active controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of LCZ696 compared to valsartan in patients with CHF and preserved leftventricular ejection fraction Table 14.2- 5.1a ext. [111]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina. Antagonistas da angiotensina II, outras combinações. **Código ATC:** C09DX04.

Mecanismo de ação

Entresto® exibe um mecanismo de ação inovador de um inibidor de neprilisina e do receptor da angiotensina (ARNI) inibindo simultaneamente a neprilisina (endopeptidase neutra; NEP) através do sacubitrilato, o metabólito ativo do pró-fármaco sacubitril, e bloqueando o receptor da angiotensina II tipo-1 (AT1) através da valsartana. Os benefícios cardiovasculares complementares e efeitos renais de Entresto® em pacientes com insuficiência cardíaca são atribuídos ao aumento dos peptídeos que são degradados pela neprilisina, como peptídeos natriuréticos (PN), pelo sacubitrilato e a inibição simultânea dos efeitos deletérios da angiotensina II pela valsartana. Os PNs exercem seus efeitos ativando receptores de guanilil ciclase acoplados à membrana, resultando em concentrações elevadas do segundo mensageiro guanosina monofosfato cíclica (cGMP), promovendo assim vasodilatação, natriurese e diurese, aumento da taxa de filtração glomerular e fluxo sanguíneo renal, inibição da liberação de renina e aldosterona, redução da atividade simpática e efeitos anti-hipertroóficos e antifibróticos. A ativação contínua do sistema renina-angiotensina-aldosterona resulta em vasoconstrição, retenção de sódio renal e de fluidos, ativação de crescimento e proliferação celular e subsequente remodelagem cardiovascular de má adaptação. A valsartana inibe os efeitos cardiovasculares e renais prejudiciais da angiotensina II bloqueando seletivamente o receptor AT1 e também inibe a liberação de aldosterona dependente da angiotensina II.

Farmacodinâmica

Os efeitos farmacodinâmicos de Entresto® foram avaliados após administrações de doses únicas e múltiplas a indivíduos saudáveis e a pacientes com insuficiência cardíaca, e são consistentes com inibição da neprilisina e bloqueio do SRAA simultâneos. Em um estudo controlado de valsartana de 7 dias em pacientes com fração de ejeção (HFrEF) reduzida, a administração de Entresto® resultou em uma elevação não sustentada significativa na natriurese, aumento do cGMP na urina e MR-proANP e NT-proBNP plasmáticos diminuídos em comparação com valsartana. Em um estudo de 21 dias em pacientes HFrEF, Entresto® aumentou significativamente a ANP e cGMP na urina e cGMP no plasma, e diminuiu NT-proBNP, aldosterona e endotelina-1 no plasma em comparação com o período basal. Entresto® também bloqueou o receptor AT1 como evidenciado pela atividade aumentada da renina plasmática e concentrações de renina plasmática. No PARADIGM-HF, Entresto® diminuiu NT-proBNP no plasma e aumentou BNP no plasma e cGMP na urina em comparação com enalapril. No PARAGON-HF, Entresto® diminuiu NT-proBNP, troponina e o ST2 solúvel (sST2) e aumentou o cGMP na urina em comparação com a valsartana. Ao passo que BNP é um substrato da neprilisina, NT-proBNP não é, portanto, NT-proBNP (mas não BNP) é um biomarcador adequado para o monitoramento de pacientes com insuficiência cardíaca tratados com Entresto®.

Em um estudo clínico de QTc detalhado em indivíduos saudáveis do sexo masculino, doses únicas de 194 mg/206 mg e 583 mg/617 mg de Entresto® não apresentaram efeito na repolarização cardíaca.

A neprilisina é uma das múltiplas enzimas envolvidas no clearance (depuração) de beta-amiloide (A-beta) do cérebro e líquido cefalorraquidiano (LCR). A administração de Entresto® 400 mg uma vez ao dia por 2 semanas a voluntários saudáveis foi associada a uma elevação no LCR A-beta 1-38 em comparação com placebo; não houve alterações nas concentrações de LCR A-beta 1-40 e 1-42. A relevância clínica deste achado é desconhecida (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Farmacocinética

- Absorção

Após a administração oral, Entresto® se dissocia em sacubitril e valsartana. Sacubitril é posteriormente metabolizado em LBQ657 (sacubitrilato). Sacubitril, sacubitrilato e valsartana atingem as concentrações plasmáticas máximas em 0,5 hora, 2 horas e 1,5 hora, respectivamente. Estima-se que a biodisponibilidade oral absoluta de sacubitril e valsartana seja $\geq 60\%$ e 23%, respectivamente.

A valsartana de Entresto® é mais biodisponível que a valsartana em outras formulações de comprimidos comercializadas; 26 mg, 51 mg, e 103 mg de valsartana no Entresto® é equivalente a 40 mg, 80 mg, e 160 mg de valsartana nas formulações de comprimidos comercializadas, respectivamente. Considere a biodisponibilidade aumentada da valsartana em Entresto®

quando da substituição de outras formulações comercializadas de valsartana.

Após administrações duas vezes ao dia de Entresto®, os níveis no estado de equilíbrio de sacubitril, sacubitrilato e valsartana são atingidos em 3 dias. No estado de equilíbrio, sacubitril e valsartana não se acumulam significativamente, enquanto sacubitrilato se acumula em 1,6 vezes. A administração de Entresto® com alimentos não tem impacto clinicamente significativo nas exposições sistêmicas de sacubitril, sacubitrilato e valsartana. Embora haja uma diminuição na exposição de valsartana quando Entresto® é administrado com alimentos, essa diminuição não é acompanhada por uma redução clinicamente significativa no efeito terapêutico. Entresto® pode, portanto, ser administrado com ou sem alimentos.

- Distribuição

Entresto® é altamente ligado às proteínas plasmáticas (94% - 97%). Com base na comparação do plasma e das exposições de LCR, sacubitrilato cruza a barreira hematoencefálica em um grau limitado (0,28%). Entresto® tem um volume de distribuição aparente variando de 75 L a 103 L.

- Biotransformação/metabolismo

O sacubitril é prontamente convertido a sacubitrilato por esterases; sacubitrilato não é metabolizado adicionalmente em um grau significativo. A valsartana é minimamente metabolizada, já que apenas 20% da dose é recuperada como metabólitos. Um metabólito hidroxil foi identificado no plasma em baixas concentrações (< 10%). Já que o metabolismo mediado pela enzima CYP450 de sacubitril e valsartana é mínimo, não se espera que a coadministração com medicamentos que impactam as enzimas CYP450 impacte a farmacocinética.

- Eliminação

Após a administração oral, 52 a 68% de sacubitril (principalmente como sacubitrilato) e ~13% da valsartana e seus metabólitos são excretados na urina; 37-48% do sacubitril (principalmente como sacubitrilato) e 86% da valsartana e seus metabólitos são excretados nas fezes.

O sacubitril, sacubitrilato e a valsartana são eliminados do plasma com uma meia-vida (T_{1/2}) de eliminação média de aproximadamente 1,43 horas, 11,48 horas e 9,90 horas, respectivamente.

- Linearidade/não linearidade

A farmacocinética de sacubitril, sacubitrilato e valsartana são lineares no intervalo de dose testado (50 mg – 400 mg de Entresto®).

Populações especiais

- Pacientes idosos (com idade acima de 65 anos)

As exposições ao sacubitrilato e valsartana são elevadas em indivíduos idosos em 42% e 30%, respectivamente, em comparação com indivíduos mais jovens. Entretanto, isto não está associado a efeitos clinicamente relevantes e, portanto, não é necessário nenhum ajuste de dose.

- Pacientes pediátricos (com idade abaixo de 18 anos)

Entresto® não foi estudado em pacientes pediátricos.

- Função renal comprometida - Insuficiência renal

Foi observada uma correlação entre a função renal e exposição sistêmica ao sacubitrilato, mas não à valsartana. Em pacientes com insuficiência renal leve (TFGe 60-90 mL/min/1,73 m²) a moderada (TFGe 30-60 mL/min/1,73 m²), a AUC para sacubitrilato foi até 2 vezes mais alta. Uma AUC 2,7 vezes mais alta para sacubitrilato foi observada em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²). Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve (Taxa de Filtração Glomerular estimada [TFGe] 60-90 mL/min/1,73 m²). Uma dose inicial de 50 mg duas vezes ao dia deve ser considerada em pacientes com insuficiência renal moderada (TFGe 30-60 mL/min/1,73 m²). Como existem dados clínicos limitados em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe <30 mL/min/1,73 m²); Entresto® deve ser administrado com cuidado, e a dose inicial recomendada é de 50 mg, duas vezes ao dia. Não há estudos em pacientes com doença renal em estágio terminal, portanto o uso não é recomendado.

Não foi realizado nenhum estudo em pacientes sendo submetidos a diálise. Entretanto, sacubitrilato e valsartana são altamente ligados a proteínas plasmáticas e, portanto, é improvável que sejam removidos com eficácia por diálise.

- Função hepática comprometida

Em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, as exposições do sacubitril aumentaram em 1,5 e 3,4 vezes, o sacubitrilato aumentou em 1,5 e 1,9 vezes e a valsartana aumentou em 1,2 vezes e 2,1 vezes, respectivamente, em comparação com indivíduos saudáveis correspondentes. Nenhum ajuste de dose é necessário ao administrar Entresto® a pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh classificação A). Os estudos clínicos são limitados em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh classificação B) ou com valores de TGO/TGP superiores a duas vezes o limite superior do intervalo normal. Entresto® deve ser utilizado com cautela nestes pacientes e a dose inicial

recomendada é de 50 mg, duas vezes ao dia.

Entresto® é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave, cirrose biliar e colestase (Child-Pugh classificação C).

- Grupos étnicos

A farmacocinética de Entresto® (sacubitril, sacubitrilato e valsartana) é comparável entre diferentes grupos raciais e étnicos (Caucasianos, Negros, Asiáticos, Japoneses e outros).

- Efeito do gênero

A farmacocinética de Entresto® (sacubitril, sacubitrilato e valsartana) é semelhante entre indivíduos do sexo masculino e feminino.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao princípio ativo, a sacubitril, a valsartana ou a qualquer um dos excipientes;
- Uso concomitante com inibidores da ECA (vide “Advertências e precauções”, “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”). Entresto® não deve ser administrado em até 36 horas após a descontinuação da terapia com inibidor da ECA;
- História conhecida de angioedema relacionado a terapia anterior com inibidor da ECA ou BRA;
- Angioedema hereditário ou idiopático (vide “Advertências e precauções”);
- Uso concomitante com alisquireno em pacientes com diabetes Tipo 2 (vide “Advertências e precauções”, e “Interações medicamentosas”);
- Insuficiência hepática grave, cirrose biliar e colestase (vide “Advertências e precauções”);
- Gravidez (vide “Advertências e precauções – gravidez – amamentação - fertilidade”).

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas.

Categoria de risco na gravidez: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Bloqueio duplo do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

- Entresto® não deve ser administrado com um inibidor da ECA devido ao risco de angioedema. Entresto® não deve ser iniciado em até 36 horas após tomar a última dose da terapia com inibidor da ECA. Se o tratamento com Entresto® for interrompido, a terapia com inibidor da ECA não deve ser iniciada em até 36 horas após a última dose de Entresto® (vide “Contraindicações”, “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”);
- É necessária cautela ao coadministrar Entresto® com inibidores diretos da renina, como alisquireno (vide “Contraindicações” e “Interações medicamentosas”). Entresto® não deve ser administrado com alisquireno em pacientes com diabetes Tipo 2 (vide “Contraindicações”);
- Entresto® não deve ser coadministrado com um BRA devido à atividade de bloqueio do receptor de angiotensina II de Entresto® (vide “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”).

Hipotensão

Casos de hipotensão sintomática foram relatados em pacientes tratados com Entresto® durante estudos clínicos, especialmente em pacientes ≥ 65 anos, pacientes com doença renal e pacientes com PAS baixa (< 112 mmHg). Quando iniciada a terapia ou durante a dosagem com Entresto®, deve-se monitorar rotineiramente a pressão arterial. Se ocorrer hipotensão, deve-se considerar o ajuste da dose de diuréticos, o uso de medicamentos anti-hipertensivos concomitantes e o tratamento de outras causas de hipotensão (p.ex.: hipovolemia). Se a hipotensão persistir apesar de tais medidas, a dose de Entresto® deve ser reduzida ou o medicamento deve ser temporariamente descontinuado (vide “Posologia e modo de usar”). Normalmente não é necessária a descontinuação permanente da terapia. A hipotensão sintomática tem uma probabilidade maior de ocorrer se o paciente sofreu depleção de volume, p.ex.: por terapia com diurético, restrição dietética de sal, diarreia ou vômitos. A depleção de sódio e/ou volume devem ser corrigidos antes do início do tratamento com Entresto®.

Função renal comprometida

A avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca deve sempre incluir a avaliação da função renal. Pacientes com insuficiência renal leve e moderada têm mais riscos de desenvolver hipotensão (vide “Posologia e Modo de usar”). Os estudos clínicos em pacientes com insuficiência renal grave (TFG estimado < 30 mL/min/1,73m²) são limitados e estes pacientes podem apresentar maior risco de hipotensão (vide “Posologia e Modo de usar”). Não há estudos em pacientes com doença renal em estágio terminal, portanto o uso de Entresto® não é recomendado.

Piora da função renal

O uso de Entresto® pode estar associado com função renal diminuída. O risco pode ser ainda maior quando há desidratação ou uso concomitante de anti-inflamatório não esteroide (AINES) (vide “Interações medicamentosas”). A redução de dose deve ser considerada em pacientes que desenvolvem diminuição clinicamente significativa da função renal.

Hipercalcemia

Como para qualquer medicamento que age no sistema renina-angiotensina-aldosterona, o uso de Entresto® pode estar associado a um risco elevado de hipercalcemia. No estudo PARADIGM- HF, a incidência de hipercalcemia clinicamente relevante foi baixa, resultando em descontinuação do tratamento em 0,26% de pacientes tratados com Entresto® em comparação com 0,35% de pacientes tratados com enalapril. Medicamentos que são conhecidos por aumentar os níveis de potássio (p.ex.: diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio) devem ser usados com cuidado na coadministração com Entresto®. Se ocorrer hipercalcemia clinicamente significativa, medidas como a redução do potássio da dieta ou ajuste da dose de medicamentos concomitantes devem ser consideradas. O monitoramento de potássio sérico é recomendado especialmente em pacientes com fatores de risco como insuficiência renal grave, *diabetes mellitus*, hipoaldosteronismo ou que estejam recebendo uma dieta rica em potássio e em pacientes idosos (vide “Posologia e modo de usar”).

Angioedema

Angioedema foi relatado em pacientes tratados com Entresto®. Se ocorrer angioedema, Entresto® deve ser descontinuado imediatamente e devem ser fornecidas terapia e monitoramento adequados até que ocorra a resolução completa e sustentada dos sinais e sintomas. Entresto® não deve ser administrado novamente. Em casos de angioedema confirmado onde o inchaço estava confinado à face e lábios, a condição geralmente se resolveu sem tratamento, embora anti-histamínicos tenham sido úteis no alívio de sintomas.

Angioedema associado a edema de laringe pode ser fatal. Onde há envolvimento da língua, glote ou laringe, com probabilidade de causar obstrução das vias aéreas, devem ser prontamente administradas terapia adequada, p.ex.: solução subcutânea de epinefrina/adrenalina 1:1000 (0,3 mL a 0,5 mL) e/ou medidas necessárias para garantir vias aéreas patentes. Pacientes com uma história anterior de angioedema não foram estudados. Como eles podem estar em risco mais alto de angioedema, recomenda-se cautela se Entresto® for usado nestes pacientes. Entresto® não deve ser usado em pacientes com uma história conhecida de angioedema relacionado à terapia anterior com inibidor da ECA ou BRA, ou em pacientes com angioedema hereditário (vide “Contraindicações”).

Pacientes negros podem ter maior suscetibilidade para desenvolver angioedema.

Angioedema intestinal foi relatado em pacientes tratados com antagonistas do receptor da angiotensina II, incluindo valsartana (vide “Reações Adversas”). Esses pacientes apresentaram dor abdominal, náusea, vômito e diarreia. Os sintomas foram resolvidos após a descontinuação dos antagonistas do receptor da angiotensina II. Se angioedema intestinal for diagnosticado, sacubitril/valsartana deve ser descontinuado e o monitoramento apropriado deve ser iniciado até que a resolução completa dos sintomas tenha ocorrido.

Pacientes com estenose da artéria renal

Semelhante a outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, Entresto® pode elevar os níveis de ureia sanguínea e creatinina sérica em pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou unilateral. É necessário cuidado no uso em pacientes com estenose da artéria renal, e é recomendado o monitoramento da função renal.

Mulheres com potencial para engravidar (e medidas contraceptivas, se aplicáveis)

Mulheres com potencial para engravidar devem ser avisadas sobre as consequências da exposição ao Entresto® durante a gravidez. Recomenda-se a utilização de contracepção durante o tratamento com Entresto® e por 1 semana após sua última dose.

Gravidez

Assim como para outros medicamentos que também agem diretamente no SRAA, Entresto® não deve ser usado durante a gravidez (vide “Contraindicações”). Entresto® exerce seus efeitos através do antagonismo à angiotensina II. Como resultado, um risco ao feto não pode ser excluído. Houve relatos de dano ao feto em desenvolvimento (p.ex.: aborto espontâneo, oligohidrânio e disfunção renal do recém-nascido), quando mulheres grávidas tomaram valsartana. Pacientes devem ser orientados a procurar seu médico e descontinuar o uso de Entresto® assim que a gravidez for detectada.

Amamentação

Dados limitados mostram que o sacubitril e o sacubitrilato, um metabólito do sacubitril, são transferidos para o leite humano (vide Dados). Os componentes de Entresto®, sacubitril e valsartana, foram excretados no leite de ratas lactantes (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). Por causa do risco potencial para reações adversas ao medicamento em recém-

nascidos/bebês lactentes, Entresto® não é recomendado durante a amamentação. Deve ser tomada uma decisão de se abster da amamentação ou de descontinuar Entresto® enquanto amamenta, levando-se em consideração a importância de Entresto® para a mãe.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Dados

Um estudo clínico sobre lactação publicado envolvendo cinco participantes mostrou que o sacubitril e o sacubitrilato estão presentes no leite humano. A dose relativa estimada para bebês é de 0,01% para sacubitril e 0,46% para sacubitrilato quando administrado em uma dose de estado estacionário de sacubitril/valsartana, 50 mg, duas vezes ao dia. O estudo não relata níveis detectáveis (abaixo do limite de quantificação) de valsartana no leite humano.

Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre o efeito de Entresto® na fertilidade humana. Nenhum comprometimento da fertilidade foi demonstrado em estudos com Entresto® em ratos machos e fêmeas (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre efeitos na habilidade de dirigir veículos. Ao dirigir veículos ou operar máquinas deve-se levar em consideração que pode ocorrer tonturas.

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, durante todo o tratamento.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto (apenas Entresto® 50 mg e 200 mg) que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações previstas que resultam em contraindicação

- **inibidores da ECA:** o uso concomitante de Entresto® com inibidores da ECA é contraindicado, uma vez que a inibição concomitante da neprilisina (NEP) e terapia com inibidor da ECA pode aumentar o risco de angioedema. Entresto® só deve ser iniciado 36 horas após tomar a última dose de terapia com inibidor da ECA. A terapia com inibidor da ECA só deve ser iniciada 36 horas após a última dose de Entresto® (vide “Contraindicações” e “Posologia e modo de usar”).

- **alisquireno:** o uso concomitante de Entresto® com alisquireno é contraindicado em pacientes com diabetes Tipo 2 (vide “Contraindicações”).

Interações previstas do uso concomitante que resultam na não recomendação

Entresto® não deve ser coadministrado com um BRA devido à atividade de bloqueio do receptor de angiotensina II de Entresto® (vide “Advertências e precauções”).

O uso concomitante com alisquireno deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal (TFGe < 60 mL/min/1,73 m²) (vide “Advertências e precauções”).

Interações observadas a serem consideradas

- **estatinas:** dados in vitro indicam que o sacubitril inibe os transportadores OATP1B1 e OATP1B3. Entresto® pode, portanto, aumentar a exposição sistêmica dos substratos do OATP1B1 e OATP1B3, como as estatinas. A coadministração de Entresto® aumentou a C_{máx} de atorvastatina e seus metabólitos em até 2 vezes e a AUC em até 1,3 vezes. Deve-se tomar cuidado na coadministração de Entresto® com estatinas. Não foi observada interação medicamentosa clinicamente relevante quando sinvastatina e Entresto® foram coadministrados.

- **sildenafil:** a adição de uma dose única de sildenafil a Entresto® no estado de equilíbrio em pacientes com hipertensão foi associada a uma maior redução da pressão arterial em comparação com a administração de Entresto® sozinho. Portanto, deve-se tomar cuidado quando sildenafil ou outro inibidor do PDE-5 é iniciado em pacientes tratados com Entresto®.

Interações previstas a serem consideradas

- **potássio:** o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (p.ex.: triantereno, amilorida), antagonistas mineralocorticoides (p.ex.: espironolactona, eplerenona), suplementos de potássio, ou substitutos do sal que contém potássio pode levar a elevações no potássio sérico e a aumentos na creatinina sérica. O monitoramento do potássio sérico é recomendado se Entresto® for coadministrado com estes agentes (vide “Advertências e precauções”).

- **agentes anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs),** incluindo inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 (inibidores da COX-2): em pacientes idosos, pacientes com depleção de volume (incluindo aqueles em terapia diurética) ou pacientes com função renal comprometida, o uso concomitante de Entresto® e AINEs pode levar a um risco elevado de piora da

função renal. Portanto, o monitoramento da função renal é recomendado ao iniciar ou modificar o tratamento com Entresto® em pacientes que estão tomando AINEs concomitantemente.

- **lítio:** o potencial para uma interação medicamentosa entre Entresto® e lítio não foi investigado. Elevações reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade foram relatadas durante administração concomitante de lítio e inibidores da ECA ou antagonistas do receptor de angiotensina II. Portanto, o monitoramento cuidadoso dos níveis séricos de lítio é recomendado durante o uso concomitante com Entresto®. Se um diurético também é usado, o risco de toxicidade do lítio pode ser aumentado ainda mais.

- **transportadores:** o metabólito ativo de sacubitril (sacubitrilato) e valsartana são substratos do OATP1B1, OATP1B3 e OAT3; a valsartana também é um substrato do MRP2. Portanto, a coadministração de Entresto® com inibidores do OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (p.ex.: rifampicina, ciclosporina) ou MRP2 (p.ex.: ritonavir) pode aumentar a exposição sistêmica ao sacubitrilato ou valsartana, respectivamente. Tenha cuidado adequado ao iniciar ou encerrar o tratamento concomitante com tais medicamentos.

- **furosemida:** a administração concomitante de Entresto® e furosemida não teve nenhum efeito sobre a farmacocinética de Entresto®, mas reduziu a C_{max} e a AUC da furosemida em 50% e 28%, respectivamente. Embora não tenha havido nenhuma alteração relevante no volume de urina, a excreção urinária de sódio foi reduzida no período de 4 horas e 24 horas após a administração concomitante. A dose diária média de furosemida permaneceu inalterada da linha basal até o final do estudo PARADIGM-HF nos pacientes tratados com Entresto®. Tenha cuidado adequado ao iniciar ou encerrar o tratamento concomitante com tal medicamento.

Nenhuma interação significativa

Nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa foi observada na coadministração de Entresto® e digoxina, varfarina, hidroclorotiazida, anlodipino, metformina, omeprazol, carvedilol, nitroglicerina intravenosa ou uma combinação de levonorgestrel/etinilestradiol. Não se espera nenhuma interação com atenolol, indometacina, gliburida ou cimetidina.

Interações com a CYP450: Estudos de metabolismo in vitro indicam que o potencial para interações medicamentosas com base na CYP450 é baixo, já que há um metabolismo limitado de Entresto® através das enzimas da CYP450. Entresto® não induz nem inibe as enzimas da CYP450.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Entresto® deve ser conservado sob temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Entresto® é um comprimido revestido, disponível em 3 concentrações diferentes de 50 mg, 100 mg ou 200 mg.

- Os comprimidos de 50 mg são violeta-claro, ovaloides biconvexos com bordas chanfradas, não sulcados, gravados com “NVR” de um lado e “LZ” do outro lado.
- Os comprimidos de 100 mg são amarelo-claro, ovaloides biconvexos com bordas chanfradas, não sulcados, gravados com “NVR” de um lado e “L1” do outro lado.
- Os comprimidos de 200 mg são rosa-claro ovaloides biconvexos com bordas chanfradas, não sulcados, gravados com “NVR” de um lado e “L11” do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose alvo de Entresto® é 200 mg duas vezes ao dia.

A dose inicial recomendada de Entresto® é 100 mg duas vezes ao dia. Uma dose de início de 50 mg duas vezes ao dia é recomendada para pacientes que atualmente não estão tomando um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou um bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA), e deve ser considerada para pacientes que tenham tomado anteriormente baixas doses destes agentes (vide “Resultados de eficácia”).

A dose de Entresto® deve ser dobrada a cada 2-4 semanas até atingir a dose alvo de 200 mg duas vezes ao dia, conforme tolerada pelo paciente.

Devido ao risco potencial de angioedema quando usado concomitantemente com um inibidor da ECA, Entresto® não deve ser iniciado em até 36 horas após a descontinuação da terapia com inibidor da ECA (vide “Contraindicações”).

VPS14 Entresto_Bula_Profissional

Entresto® não deve ser coadministrado com um BRA devido a atividade de bloqueio do receptor de angiotensina II de Entresto® (vide “Advertências e precauções” e “Interações medicamentosas”).

Se os pacientes apresentarem problemas de tolerabilidade (hipotensão sintomática, hipercalemia, disfunção renal), deve-se considerar o ajuste das medicações concomitantes, ou a titulação decrescente temporária de Entresto®.

O tratamento não deve ser iniciado em pacientes com nível de potássio sérico >5,4 mmol/L ou com PAS <100 mmHg. O início da dose de 50 mg duas vezes ao dia deve ser considerado em pacientes com PAS ≥100 a 110 mmHg.

Populações especiais

- Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve (TFGe 60-90 mL/min/1,73 m²). Uma dose inicial de 50 mg duas vezes ao dia deve ser considerada em pacientes com insuficiência renal moderada (TFGe 30-60 mL/min/1,73 m²). Como existem dados clínicos limitados em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²) (vide “Características farmacológicas”) Entresto® deve ser administrado com cuidado e a dose inicial recomendada é de 50 mg, duas vezes ao dia.

Não há estudos em pacientes com doença renal em estágio terminal e o uso de Entresto® nestes pacientes não é recomendado.

- Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário ao administrar Entresto® a pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh classificação A). Os estudos clínicos são limitados em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh classificação B) ou com valores de TGO/TGP superiores a duas vezes o limite superior do intervalo normal. Entresto® deve ser utilizado com cautela nestes pacientes e a dose inicial recomendada é de 50 mg, duas vezes ao dia (vide “Advertências e precauções” e “Características Farmacológicas”).

Entresto® é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave, cirrose biliar ou colestase (Child-Pugh classificação C) (vide “Contraindicações”).

- Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia de Entresto® em pacientes pediátricos com idade abaixo de 18 anos não foi estabelecida.

- Pacientes idosos (com mais de 65 anos)

A dose deve estar de acordo com a função renal do paciente idoso.

Método de administração

Para uso oral. Entresto® pode ser administrado com ou sem alimentos (vide “Características farmacológicas”).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais comuns reportadas durante o tratamento com Entresto® são hipotensão, hipercalemia, e função renal comprometida (vide “Advertências e Precauções”). Angioedema foi reportado para pacientes tratados com Entresto® (vide “Reações Adversas”).

Um total de 6.622 pacientes com insuficiência cardíaca foram tratados com Entresto® nos ensaios clínicos PARADIGM-HF (vs. enalapril) e PARAGON-HF (vs. valsartan). Destes, 5.085 foram expostos por pelo menos 1 ano.

PARADIGM-HF

A segurança de Entresto® em pacientes com insuficiência cardíaca crônica com FEVE ≤ 40% (fração de ejeção reduzida) foi avaliada no estudo pivotal de fase 3 PARADIGM-HF, que comparou pacientes tratados duas vezes ao dia com Entresto® 200 mg (n=4.203) ou enalapril 10 mg (n=4.229). Pacientes randomizados para Entresto® receberam tratamento por até 4,3 anos, com uma duração mediana da exposição de 24 meses; 3.271 pacientes foram tratados por mais de um ano.

No estudo PARADIGM-HF, os indivíduos foram previamente tratados com inibidores da ECA e/ou BRAs e também tiveram que completar com sucesso os períodos sequenciais de enalapril e Entresto® (exposição mediana dos medicamentos de 15 e 29 dias, respectivamente) antes do estudo randomizado duplo-cego. Durante o período de internação do enalapril, 1.102 pacientes (10,5%) foram permanentemente descontinuados do estudo, 5,6% devido a uma VPS14 Entresto_Bula_Profissional

reação adversa, mais comumente disfunção renal (1,7%), hipercalemia (1,7%) e hipotensão (1,4%). Durante o período de execução de Entresto®, 10,4% dos pacientes foram permanentemente descontinuados, 5,9% devido a uma reação adversa, mais comumente disfunção renal (1,8%), hipotensão (1,7%) e hipercalemia (1,3%). Devido às descontinuações durante o período de execução, as taxas de reações adversas apresentadas na tabela abaixo podem ser inferiores às taxas de reações adversas esperadas na prática clínica.

A descontinuação da terapia devido a uma reação adversa (RA) no período duplo-cego do estudo PARADIGM-HF ocorreu em 450 pacientes tratados com Entresto® (10,71%) e em 516 pacientes recebendo enalapril (12,20%). As reações mais comumente associadas com o ajuste de dose ou interrupção do tratamento foram hipotensão, hipercalemia e comprometimento renal.

PARAGON-HF

A segurança de Entresto® em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e FEVE $\geq 45\%$ (fração de ejeção preservada) foi avaliada no estudo pivotal de fase 3 PARAGON-HF, que comparou pacientes tratados duas vezes ao dia com Entresto® 200 mg (n = 2.419) ou valsartana 160 mg (n = 2.402). O perfil de segurança de Entresto® foi consistente com o perfil de segurança em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Lista das reações adversas

As reações adversas ao medicamento são classificadas por Classe de Sistemas de Órgãos e então por frequência, com as mais frequentes primeiro, usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis), incluindo relatos isolados. Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são classificadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3 - Lista das reações adversas

Reações adversas ao medicamento	Termo preferido	Categoria de frequência
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Anemia	Comum
Distúrbios do sistema imunológico	Hipersensibilidade	Incomum
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Hipercalemia*	Muito comum
	Hipocalemia	Comum
	Hipoglicemia	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Comum
	Cefaleia	Comum
	Síncope	Comum
	Tontura postural	Incomum
	Mioclonia	Desconhecida
Distúrbios do ouvido e labirinto	Vertigem	Comum
Distúrbios vasculares	Hipotensão*	Muito comum
	Hipotensão ortostática	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal	Tosse	Comum
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia	Comum
	Náusea	Comum
	Gastrite	Comum
	Angioedema intestinal	Muito rara
Distúrbios cutâneos e do tecido	Prurido	Incomum

subcutâneo	Erupção cutânea	Incomum
	Angioedema*	Incomum
Distúrbios renais e urinários	Insuficiência renal*	Muito comum
	Falência renal (falência renal, falência renal aguda)	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Fadiga	Comum
	Astenia	Comum

*ver descrição da reação adversa selecionada

Reações adversas de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas foram derivadas da experiência pós-comercialização de Entresto® através de relatos de casos espontâneos e casos de literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de forma confiável sua frequência, o que é categorizado como não conhecido. As reações adversas a medicamentos são listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos MedDRA.

Tabela 4 – Reações adversas de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)

Distúrbios do sistema imunológico	Hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, prurido e anafilaxia).
--	---

Descrição das reações adversas selecionadas:

- Angioedema

Angioedema foi relatado em pacientes tratados com Entresto®. No estudo PARADIGM-HF, angioedema foi relatado em 0,5% dos pacientes tratados com Entresto®, comparado com 0,2% dos pacientes tratados com enalapril. Foi observada uma alta incidência de angioedema em pacientes negros tratados com Entresto® (2,4%) e enalapril (0,5%) (vide “Advertências e Precauções”).

- Hipercalemia e potássio sérico

No estudo PARADIGM-HF, a hipercalemia e a concentração de potássio sérico >5,4 mmol/L foram relatadas em 11,6% e 19,7% em pacientes tratados com Entresto® e 14,0% e 21,1% nos pacientes tratados com enalapril, respectivamente.

- Pressão arterial

No estudo PARADIGM-HF, a hipotensão e a diminuição clinicamente relevante da pressão arterial sistólica (<90mmHg e redução do valor basal de >20mmHg) foram relatados em 17,6% e 4,76% em pacientes tratados com Entresto® comparada a 11,9% e 2,67% nos pacientes tratados com enalapril, respectivamente.

- Insuficiência renal

No estudo PARADIGM-HF, insuficiência renal foi relatada em 10,1% nos pacientes tratados com Entresto® e 11,5% nos pacientes tratados com enalapril.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Há dados limitados disponíveis em relação à superdose em indivíduos humanos com Entresto®. Em voluntários saudáveis, uma dose única de Entresto® 1200 mg e doses múltiplas de 900 mg (14 dias) foram estudadas e foram bem toleradas.

Hipotensão é o sintoma mais provável de superdose, devido aos efeitos redutores da pressão arterial de Entresto®.

Tratamento sintomático deve ser fornecido.

É improvável que Entresto® seja removido por hemodiálise devido à alta ligação a proteínas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0068.1141

Produzido por:

Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça ou Novartis Singapore Pharmaceutical, Cingapura ou Novartis Farma S.p.A., Torre Annunziata, Itália (vide cartucho).

Importado e Registrado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/06/2025.



CDS 28.11.24
NA
VPS14