

## SACUBITRILLO/VALSARTÁN

(Entresto®, Neparvis®)

Combinación a dosis fijas del profármaco sacubitrilo (metabolito activo LBQ657) y un antagonista del receptor de angiotensina II (ARA II, valsartán).

### INDICACIONES<sup>1,2</sup>

- Tratamiento de la **insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida sintomática** (IC-FER).

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1,2</sup>

- **Sacubitrilo (SAC)**: el metabolito activo LBQ657 produce una inhibición de la neprilisina o endopeptidasa neutra (NEP), con el consiguiente aumento de los péptidos degradados por la neprilisina, como los péptidos natriuréticos (PN).
- **Valsartán (VAL)**: produce el bloqueo selectivo del receptor AT1, además de inhibir la liberación de aldosterona dependiente de angiotensina II.

### POSOLOGÍA<sup>1,2</sup>

Se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película en tres tamaños de dosis de SAC/VAL: 24 mg/26 mg; 49 mg/51 mg; y 97 mg/103 mg.

La **dosis inicial recomendada** es un comprimido de 49 mg/51 mg dos veces al día. Ésta se debe doblar a las 2-4 semanas hasta la dosis objetivo de 97 mg/103 mg, en función de la tolerabilidad del paciente.

Ante problemas de tolerabilidad (presión arterial sistólica [PAS]  $\leq 95$  mmHg, hipotensión sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal) se recomienda un ajuste de los medicamentos concomitantes, reducción temporal de la dosis o interrupción del tratamiento.

**En pacientes con niveles de potasio sérico  $>5,4$  mmol/l o con PAS  $<100$  mmHg no se debe iniciar el tratamiento.** Debe considerarse una dosis inicial de 24 mg/26 mg dos veces al día en pacientes con PAS  $\geq 100$  a 110 mmHg.

**No se debe administrar de forma conjunta con un IECA o un ARA, ni se debe iniciar durante al menos 36 horas después** de la interrupción del tratamiento con un IECA debido al riesgo potencial de angioedema.

Se recomienda una dosis inicial de 24 mg/26 mg dos veces al día en pacientes:

- ✓ Sin tratamiento previo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o ARA o tomando dosis bajas de estos medicamentos, seguido en estos pacientes, de un aumento lento de dosis (cada 3-4 semanas).
- ✓ Insuficiencia renal moderada (eGFR 30-60 ml/min).
- ✓ Pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o con valores AST/ALT mayores a dos veces el límite superior.

El VAL contenido es más biodisponible que el de otras formulaciones en comprimidos, por lo que los 26 mg, 51 mg y 103 mg de los diferentes tamaños de dosis equivalen a 40 mg, 80 mg y 160 mg, respectivamente, del VAL presente en otras formulaciones.

### CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO, INTERACCIONES<sup>1,2</sup>

Está **contraindicado** en caso de hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes, antecedentes conocidos de angioedema relacionado con el tratamiento con IECA o ARA-II, angioedema hereditario o idiopático, insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis.

La administración conjunta con aliskireno no se recomienda y está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (eGFR  $<60$  ml/min).

No se recomienda el uso durante el primer trimestre de embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre.

Se requiere precaución en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal, pues el tratamiento puede aumentar los niveles de urea en sangre y los de creatinina sérica. **Se recomienda la monitorización de la función renal.** También se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento en pacientes con clasificación funcional NYHA IV debido a la limitada experiencia clínica en estos pacientes.

El péptido natriurético de tipo B (BNP) no es un biomarcador adecuado para la IC en pacientes tratados debido a que es un sustrato de la neprilisina.

### REACCIONES ADVERSAS<sup>1,2</sup>

Las reacciones adversas notificadas como **may frecuentes** ( $\geq 1/10$ ) fueron hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal. Como efecto adverso poco frecuente pero grave destaca el angioedema.

Las reacciones adversas **frecuentes** ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) fueron anemia, hipopotasemia, hipoglucemia, mareo, cefalea, síncope, vértigo, hipotensión ortostática, tos, diarrea, náuseas, gastritis, fallo renal, fatiga y astenia.

### EFICACIA<sup>3</sup>

El estudio PARADIGM-HF fue un ensayo multinacional, doble ciego, aleatorizado, comparativo entre SAC/VAL y enalapril en pacientes adultos con IC crónica que previamente estaban en tratamiento con IECA o ARA II (equivalentes al menos a 10 mg diarios de enalapril) y con betabloqueantes (excepto contraindicación).

Se incluyeron pacientes sintomáticos con clasificación II-IV de la NYHA y con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\leq 40\%$ , modificada posteriormente a  $\leq 35\%$ . Hubo un total de 23 criterios de exclusión.

La variable principal combinada fue la

muerte cardiovascular (CV) u hospitalización por IC.

### COSTE

**Coste tratamiento de 365 días por cada paciente es igual a 2.518,5 €**

Sería necesario tratar a 21 pacientes (intervalo 15 a 31) durante 27 meses para que uno evitase una muerte CV u hospitalización por IC. Este coste total ascendería a 118.818 € (intervalo 84.870 € a 175.398 €).

### CONCLUSIONES

SAC/VAL es una opción de tratamiento en los pacientes con **IC crónica sintomática con FEVI  $\leq 35\%$**  y niveles plasmáticos elevados de BNP o de NT-proBNP que presenten un mal control (de forma que continúen sintomáticos con grado II-III de la NYHA) pese al tratamiento con dosis estables de IECA o ARA II en combinación con betabloqueantes y antagonistas de la aldosterona (salvo intolerancia o contraindicación a los mismos) a las dosis máximas toleradas, siempre que el mal control no sea debido al incumplimiento terapéutico.

Al iniciar tratamiento con SAC/VAL, se debe **suspender el IECA o el ARA-II.**

Es necesaria una **dosificación escalonada** de SAC/VAL (adecuado ajuste y titulación de la dosis de acuerdo a la ficha técnica autorizada), y **seguimiento estrecho** de la presión arterial, potasio sérico y efectos adversos, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

#### BIBLIOGRAFÍA.-

- 1.-Ficha técnica de Entresto®. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/1151058001/FT\\_1151058001.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/1151058001/FT_1151058001.pdf) Acceso: diciembre 2017.
- 2.-Ficha técnica de Neparvis®. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/1161103001/FT\\_1161103001.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/1161103001/FT_1161103001.pdf) Acceso: diciembre 2017.
- 3.-Informe de posicionamiento terapéutico PT-ENTRESTO/V1/27102016 Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sacubitrilo-valsartan-Entresto-insufi\\_cardiaca.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sacubitrilo-valsartan-Entresto-insufi_cardiaca.pdf) Acceso: diciembre 2017.

**AUTOR: JUAN CARLOS GARCÍA DE PAREDES ESTEBAN**

**COMITÉ DE REDACCIÓN:** Comisión Permanente de U.R.M.

**PRESIDENTE:** Emilio Ambrona Vega **VICEPRESIDENTE:** Juan Carlos G<sup>a</sup> de Paredes Esteban **SECRETARIA:** M<sup>a</sup> Inés Peralta Martín.  
**VOCALES:** África Fernández Maese – Yolanda González Ramos – Francisco de la Torre Pérez - Laju Hardasmal Madhomal - Mariam Mohamed Haddu



**EDITA: INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA – DIRECCIÓN TERRITORIAL DE CEUTA**  
**©GERENCIA DE ATENCIÓN SANITARIA – Edif Polifuncional Avda. Otero, s/n. – 51002 CEUTA**

Depósito Legal: CE 67 – 1999 • ISSN: 1577-6417 • NIPO: 687-16-004-0  
Catálogo de publicaciones de la Administración General del Estado <http://publicacionesoficiales.boe.es>

