



Departamento de Registro Farmacéutico

VYMADA®

50 mg, 100 mg y 200 mg, comprimidos recubiertos

Inserto

Fecha de revisión	19-Mayo-2021
N.º de referencia:	Corresponde a la versión USPI de Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) con fecha Febrero 2021, FDA T2021-09
Versión del documento:	Última

Propiedad de Novartis
Para uso empresarial solamente
No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer sin el consentimiento de Novartis

RESUMEN DE LA INFORMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN
Este resumen no incluye toda la información necesaria para usar VYMADA de manera eficaz y segura. Véase la información completa para la prescripción de VYMADA.
VYMADA® (sacubitrilo y valsartán) comprimidos, para uso oral Aprobación inicial en EE. UU.: 2015

ADVERTENCIA: TOXICIDAD FETAL
Consulte en la información completa para la prescripción el recuadro de advertencia completo.

- Si se diagnostica un embarazo, VYMADA debe interrumpirse lo antes posible. (5.1)
- Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden provocar lesiones e incluso la muerte del feto en desarrollo. (5.1)

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

- Indicaciones y uso, Insuficiencia cardíaca en adultos (1.1) 2/2021

INDICACIONES Y USO
VYMADA está indicado:

- para reducir el riesgo de muerte por causas cardiovasculares y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica. Los beneficios son más evidentes en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo de lo normal. (1.1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Indicación	Dosis por paso de ajuste (dos veces al día)		
	Inicial	Segundo	Final
Insuficiencia cardíaca en adultos	49/51 mg	97/103 mg	

- Ajustar las dosis de los adultos cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento deseada, según la tolerancia del paciente. (2.2, 2.3)

- Reducir la dosis inicial a la mitad de la dosis inicial recomendada habitualmente para:
 - pacientes que no estén tomando actualmente un inhibidor de la ECA ni un ARA o que hayan recibido previamente dosis bajas de estos fármacos (2.5)
 - pacientes con alteración renal severa (2.6)
 - pacientes con deterioro hepático moderado (2.7)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y DOSIS

- Comprimidos recubiertos: 24/26 mg; 49/51 mg; 97/103 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. (4)
- Antecedentes de angioedema relacionado con un tratamiento previo con IECA o ARA. (4)
- Uso concomitante con inhibidores de la ECA. (4, 7.1)
- Uso concomitante con aliskireno en pacientes con diabetes. (4, 7.1)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Vigilar la aparición de signos y síntomas de angioedema e hipotensión. (5.2, 5.3)
- Vigilar la función renal y el potasio en pacientes susceptibles. (5.4, 5.5)

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas que ocurren $\geq 5\%$ son hipotensión, hiperpotasemia, mareo e insuficiencia renal. (6.1)

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Evitar el uso concomitante con aliskireno en pacientes con FGe <60 . (7.1)
- Diuréticos ahorradores de potasio: pueden aumentar el potasio sérico. (7.2)
- AINE: pueden aumentar el riesgo de alteración renal. (7.3)
- Litio: aumento del riesgo de toxicidad por litio. (7.4)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Lactancia: debe interrumpirse la lactancia o la administración del fármaco. (8.2)
- Deterioro hepático severo: uso no recomendado. (2.7, 8.6)

Véase el apartado 15 para consultar la INFORMACIÓN ORIENTATIVA PARA EL PACIENTE y la ficha técnica aprobada por la FDA para pacientes.

Revisado: febrero de 2021

INFORMACIÓN COMPLETA PARA LA PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*
ADVERTENCIA: TOXICIDAD FETAL

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Insuficiencia cardíaca en adultos

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Consideraciones generales

2.2 Insuficiencia cardíaca en adultos

2.3 Ajuste de la dosis para pacientes que no estén tomando actualmente un inhibidor de la ECA ni un ARA o que hayan recibido previamente dosis bajas de estos fármacos

2.4 Ajuste de la dosis en caso de alteración renal severa

2.5 Ajuste de la dosis en caso de deterioro hepático

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y DOSIS

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Toxicidad fetal

5.2 Angioedema

5.3 Hipotensión

5.4 Disfunción renal

5.5 Hiperpotasemia

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia acumulada en ensayos clínicos

6.2 Experiencia poscomercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona

7.2 Diuréticos ahorradores de potasio

7.3 Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2)

7.4 Litio

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.3 Uso geriátrico

8.4 Deterioro hepático

8.5 Alteración renal

9 SOBREDOSIS

10 DESCRIPCIÓN

11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

11.1 Mecanismo de acción

11.2 Farmacodinámica

11.3 Farmacocinética

12 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

12.1 Carcinogenia, mutagenia y problemas de fecundidad

12.2 Toxicología y farmacología en animales

13 ESTUDIOS CLÍNICOS

13.1 Insuficiencia cardíaca en adultos

14 SUMINISTRO/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

15 INFORMACIÓN ORIENTATIVA PARA EL PACIENTE

*En este índice no figuran los apartados o incisos que se han omitido de la información completa para la prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA PARA LA PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: TOXICIDAD FETAL

- Si se diagnostica un embarazo, VYMADA debe interrumpirse lo antes posible (5.1)
- Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden provocar lesiones e incluso la muerte del feto en desarrollo (5.1)

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Insuficiencia cardíaca en adultos

VYMADA está indicado para reducir el riesgo de muerte por causas cardiovasculares y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica. Los beneficios son más evidentes en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo de lo normal.

La FEVI es una medida variable; por lo tanto, debe usarse un criterio clínico para decidir quién debe tratarse [véase Estudios clínicos (13.1)].

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Consideraciones generales

VYMADA está contraindicado con el uso concomitante de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Si se cambio de un inhibidor de la ECA a VYMADA, dejar un período de reposo farmacológico de 36 horas entre la administración de los dos fármacos [véase Contraindicaciones (4) e Interacciones farmacológicas (7.1)].

2.2 Insuficiencia cardíaca en adultos

La dosis inicial recomendada de VYMADA es de 49/51 mg por vía oral dos veces al día.

Duplicar la dosis de VYMADA después de 2 a 4 semanas a la dosis de mantenimiento deseada de 97/103 mg dos veces al día, según la tolerancia del paciente.

2.3 Ajuste de la dosis para pacientes que no estén tomando actualmente un inhibidor de la ECA ni un ARA o que hayan recibido previamente dosis bajas de estos fármacos

En pacientes que no toman actualmente un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA) y en pacientes que hayan recibido previamente dosis bajas de estos fármacos, iniciar VYMADA a la mitad de la dosis inicial recomendada habitualmente. Después del inicio, aumentar la dosis cada 2 a 4 semanas en adultos y cada 2 semanas en pacientes pediátricos para seguir el aumento escalonado de la dosis recomendado posteriormente [véase Posología y administración (2.2, 2.3)].

Nota: Iniciar el tratamiento en pacientes pediátricos de 40 a 50 kg que cumplan este criterio con dosis de 0,8 mg/kg dos veces al día utilizando la suspensión oral [véase Posología y administración (2.3, 2.4)].

2.4 Ajuste de la dosis en caso de alteración renal severa

En pacientes adultos y pediátricos con alteración renal severa ($\text{FGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), iniciar el tratamiento con VYMADA a la mitad de la dosis inicial recomendada habitualmente. Después del inicio, incrementar la dosis para seguir el aumento escalonado de la dosis recomendado a partir de ese momento [véase Posología y administración (2.2, 2.3)].

No es necesario ajustar la dosis inicial en caso de alteración renal leve o moderada.

2.5 Ajuste de la dosis en caso de deterioro hepático

En pacientes adultos y pediátricos con deterioro hepático moderado (clase B de Child-Pugh), iniciar el tratamiento con VYMADA a la mitad de la dosis inicial recomendada habitualmente. Después del inicio, incrementar la dosis para seguir el aumento escalonado de la dosis recomendado a partir de ese momento [véase Posología y administración (2.2, 2.3)].

No es necesario ajustar la dosis inicial en caso de deterioro hepático leve.

No se recomienda el uso en pacientes con deterioro hepático severo.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y DOSIS

VYMADA se suministra en comprimidos recubiertos no ranurados y ovaloides en las siguientes dosis:

Los comprimidos de VYMADA 24/26 mg (sacubitrilo 24 mg y valsartán 26 mg) son de color blanco violáceo y llevan impreso en relieve hundido «NVR» en una cara y «LZ» en la otra.

Los comprimidos de VYMADA 49/51 mg (sacubitrilo 49 mg y valsartán 51 mg) son de color amarillo claro y llevan impreso en relieve hundido «NVR» en una cara y «L1» en la otra.

Los comprimidos de VYMADA 97/103 mg (sacubitrilo 97 mg y valsartán 103 mg) son de color rosa claro y llevan impreso en relieve hundido «NVR» en una cara y «L11» en la otra.

4 CONTRAINDICACIONES

VYMADA está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad a alguno de sus componentes
- en pacientes con antecedentes de angioedema relacionado con un inhibidor de la ECA o un ARA previo [véase *Advertencias y precauciones* (5.2)]
- con el uso concomitante de inhibidores de la ECA. No administrar en las 36 horas siguientes al cambio de un inhibidor de la ECA o a un inhibidor de la ECA [véase *Interacciones farmacológicas* (7.1)]
- con el uso concomitante de aliskireno en pacientes con diabetes [véase *Interacciones farmacológicas* (7.1)]

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Toxicidad fetal

VYMADA puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y la muerte fetal y neonatal. Si se diagnostica un embarazo, considerar un tratamiento farmacológico alternativo e interrumpir el tratamiento con VYMADA. Sin embargo, si no existe ninguna alternativa adecuada al tratamiento con fármacos que actúan en el sistema renina-angiotensina, y si se considera que el fármaco puede salvar la vida de la madre, indicar a las mujeres embarazadas el posible riesgo para el feto [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

5.2 Angioedema

VYMADA puede provocar angioedema [véase *Reacciones adversas* (6.1)]. En caso de angioedema, suspender inmediatamente el tratamiento con VYMADA, administrar el tratamiento adecuado y vigilar si las vías respiratorias se ven afectadas. No se debe volver a administrar VYMADA. En casos de angioedema confirmado en los que la hinchazón solamente afectó al rostro y los labios, el trastorno se resolvió en general sin tratamiento, si bien los antihistamínicos resultaron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema que se asocia con un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando se afectan la lengua, la glotis o la laringe con riesgo de obstrucción de las vías respiratorias, administrar el tratamiento adecuado —por ejemplo, una solución de epinefrina (adrenalina) al 1:1000 por vía subcutánea (entre 0,3 y 0,5 ml)— y adoptar las medidas necesarias para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias o ambas cosas.

VYMADA se ha asociado a una mayor tasa de angioedema en pacientes de raza negra que en los que no son de raza negra.

Los pacientes con antecedentes de angioedema pueden presentar un mayor riesgo de angioedema con VYMADA [véase *Reacciones adversas* (6.1)]. No debe utilizarse VYMADA en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior con un IECA o un ARA [véase *Contraindicaciones* (4)]. VYMADA no debe utilizarse en pacientes con angioedema hereditario.

5.3 Hipotensión

VYMADA reduce la tensión arterial y puede provocar hipotensión sintomática [véase *Reacciones adversas* (6.1)]. Los pacientes con un sistema renina-angiotensina activado, como los pacientes hipovolémicos o con pérdida de sodio (p. ej., aquellos en tratamiento con dosis altas de diuréticos), tienen un mayor riesgo. Corregir la hipovolemia o la pérdida de sodio antes de la administración de VYMADA o iniciar el tratamiento con una dosis inferior. Si aparece hipotensión, se debe pensar en ajustar la dosis de los diuréticos o los antihipertensores que se estén coadministrando, además de considerar la posibilidad de tratar otras causas de hipotensión (como la hipovolemia). Si la hipotensión persiste a pesar de estas medidas, se debe reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento con VYMADA. No suele ser necesario suspender definitivamente el tratamiento.

5.4 Disfunción renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), se pueden prever reducciones de la función renal en personas susceptibles tratadas con VYMADA [véase *Reacciones adversas* (6.1)]. En pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa), el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado

a oliguria, azoemia progresiva y, rara vez, insuficiencia renal aguda y muerte. Vigilar estrechamente la creatinina sérica, y reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento con VYMADA en pacientes que presenten una reducción clínicamente significativa de la función renal [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.7) y *Farmacología clínica* (12.3)].

Al igual que todos los fármacos que actúan sobre el SRAA, VYMADA puede elevar las concentraciones de urea en sangre y de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal. En pacientes con estenosis de la arteria renal, debe vigilarse la función renal.

5.5 Hiperpotasemia

A través de sus acciones sobre el SRAA puede producirse hiperpotasemia con VYMADA [véase *Reacciones adversas* (6.1)]. Controlar periódicamente el potasio sérico y tratar adecuadamente, sobre todo en pacientes con factores de riesgo de hiperpotasemia como alteración renal severa, diabetes, hipoaldosteronismo o una dieta elevada en potasio. Puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento con VYMADA [véase *Posología y administración* (2.6)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas clínicamente significativas que aparecen en otros apartados de la información sobre el producto son:

- Angioedema [véase *Advertencias y precauciones* (5.2)]
- Hipotensión [véase *Advertencias y precauciones* (5.3)]
- Disfunción renal [véase *Advertencias y precauciones* (5.4)]
- Hiperpotasemia [véase *Advertencias y precauciones* (5.5)]

6.1 Experiencia acumulada en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, la frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de un fármaco no puede compararse directamente con la frecuencia registrada en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no concuerde con la frecuencia observada en la práctica clínica.

Un total de 6622 pacientes con insuficiencia cardíaca fueron tratados con VYMADA en los ensayos clínicos PARADIGM-HF (frente a enalapril) y PARAGON-HF (frente a valsartán). De ellos, 5085 estuvieron expuestos durante al menos 1 año.

Insuficiencia cardíaca en adultos

En PARADIGM-HF, los pacientes debían completar los períodos de preinclusión secuenciales de enalapril y VYMADA de 15 y 29 días (de mediana), respectivamente, antes de entrar en el período aleatorizado con doble enmascaramiento que comparaba VYMADA y enalapril. Durante el período de preinclusión con enalapril, 1102 pacientes (10,5%) fueron retirados del estudio de forma permanente, el 5,6% por un evento adverso, con mayor frecuencia disfunción renal (1,7%), hiperpotasemia (1,7%) e hipotensión (1,4%). Durante el período de preinclusión con VYMADA, un 10,4% adicional de los pacientes suspendió el tratamiento de forma permanente, el 5,9% debido a un evento adverso, con mayor frecuencia disfunción renal (1,8%), hipotensión (1,7%) e hiperpotasemia (1,3%). Debido a este diseño de preinclusión, las tasas de reacciones adversas descritas a continuación son inferiores a las previstas en la práctica clínica.

En el período con enmascaramiento doble, se evaluó la seguridad en 4203 pacientes tratados con VYMADA y 4229 tratados con enalapril. En PARADIGM-HF, los pacientes asignados aleatoriamente a VYMADA recibieron tratamiento durante un máximo de 4,3 años, con una mediana de duración de la exposición de 24 meses; 3271 pacientes recibieron tratamiento durante más de un año. La suspensión del tratamiento por un evento adverso durante el período con enmascaramiento doble se produjo en 450 (10,7%) pacientes tratados con VYMADA y en 516 (12,2%) pacientes tratados con enalapril.

Las reacciones adversas que se produjeron con una incidencia $\geq 5\%$ en los pacientes tratados con VYMADA en el período con enmascaramiento doble en PARADIGM-HF se muestran en la Tabla 2.

En PARADIGM-HF, la incidencia de angioedema fue del 0,1% en los períodos de preinclusión tanto con enalapril como con VYMADA. En el período con enmascaramiento doble, la incidencia de angioedema fue mayor en los pacientes tratados con VYMADA que con enalapril (0,5% y 0,2%, respectivamente). La incidencia de angioedema en pacientes de raza negra fue del 2,4% con VYMADA y del 0,5% con enalapril [véase *Advertencias y precauciones* (5.2)].

Se notificó ortostasis en el 2,1% de los pacientes tratados con VYMADA en comparación con el 1,1% de los pacientes tratados con enalapril durante el período con enmascaramiento doble de PARADIGM-HF. Se notificaron caídas en el 1,9% de los pacientes tratados con VYMADA en comparación con el 1,3% de los pacientes tratados con enalapril.

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con VYMADA en el período con

enmascaramiento doble de PARADIGM-HF

	VYMADA (n = 4203) %	Enalapril (n = 4229) %
Hipotensión	18	12
Hiperpotasemia	12	14
Tos	9	13
Mareo	6	5
Insuficiencia renal/insuficiencia renal aguda	5	5

En PARAGON-HF no se identificaron nuevas reacciones adversas.

Anomalías en pruebas de laboratorio

Hemoglobina y hematocrito

Se observaron disminuciones de la hemoglobina/hematocrito >20% en aproximadamente el 5% de los pacientes tratados tanto con VYMADA como con enalapril en el período con enmascaramiento doble en PARADIGM-HF. Se observaron disminuciones de la hemoglobina/hematocrito >20% en aproximadamente el 7% de los pacientes tratados con VYMADA y del 9% de los pacientes tratados con valsartán en el período con enmascaramiento doble en PARAGON-HF.

Creatinina sérica

Durante el período con enmascaramiento doble de PARADIGM-HF, aproximadamente el 16% de los pacientes tratados con VYMADA y enalapril presentó aumentos de la creatinina sérica >50%. Durante el período con enmascaramiento doble en PARAGON-HF, aproximadamente el 17% de los pacientes tratados con VYMADA y el 21% de los pacientes tratados con valsartán presentaron aumentos de la creatinina sérica >50%.

Potasio sérico

Durante el período con enmascaramiento doble de PARADIGM-HF, aproximadamente el 16% de los pacientes tratados con VYMADA y con enalapril tenía concentraciones de potasio >5,5 mEq/l. Durante el período con enmascaramiento doble de PARAGON-HF, aproximadamente el 18% de los pacientes tratados con VYMADA y el 20% de los pacientes tratados con valsartán tenían concentraciones de potasio >5,5 mEq/l.

6.2 Experiencia poscomercialización

Durante la experiencia poscomercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia o demostrar una relación de causa y efecto con la exposición al fármaco.

Hipersensibilidad, que incluye erupción, prurito y reacción anafiláctica

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona

El uso concomitante de VYMADA con un IECA está contraindicado debido al aumento del riesgo de angioedema [véase *Contraindicaciones (4)*].

Evitar el uso de VYMADA con un ARA, ya que VYMADA contiene el antagonista de los receptores de la angiotensina II valsartán.

Está contraindicada la coadministración de VYMADA y aliskireno en pacientes con diabetes [véase *Contraindicaciones (4)*]. Evitar el uso con aliskireno en pacientes con alteración renal (FGe <60 ml/min/1,73 m²).

7.2 Diuréticos ahorradores de potasio

Al igual que con otros fármacos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno, amilorida), los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal que contengan potasio pueden provocar aumentos del potasio sérico [véase *Advertencias y precauciones (5.5)*].

7.3 Antinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa 2 (inhibidores de la COX-2)

En pacientes de edad avanzada, hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) o cuya función renal esté afectada, el uso concomitante de VYMADA y un AINE, incluidos los inhibidores de la COX-2, puede provocar un empeoramiento de la función renal, incluso una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles. Vigilar periódicamente la

función renal.

7.4 Litio

Se han notificado elevaciones de las concentraciones séricas de litio y toxicidad por litio durante la coadministración de litio y antagonistas del receptor de la angiotensina II. Vigilar las concentraciones séricas de litio durante el uso concomitante con VYMADA.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

VYMADA puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y la muerte fetal y neonatal. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinan anomalías fetales después de la exposición al uso antihipertensor en el primer trimestre no han distinguido a fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina de otros antihipertensivos. En estudios de reproducción animal, el tratamiento con VYMADA durante la organogénesis produjo un aumento de la letalidad embrionofetal en ratas y conejos, y teratogenia en conejos. Si se diagnostica un embarazo, considerar un tratamiento farmacológico alternativo e interrumpir el tratamiento con VYMADA. Sin embargo, si no existe ninguna alternativa adecuada al tratamiento con fármacos que actúan en el sistema renina-angiotensina, y si se considera que el fármaco puede salvar la vida de la madre, indicar a las mujeres embarazadas el posible riesgo para el feto.

Se desconoce el riesgo natural estimado de defectos congénitos graves y de aborto espontáneo en la población indicada. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo natural estimado de defectos congénitos graves y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente confirmados se sitúa entre el 2% y el 4%, y entre el 15% y el 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

La presencia de oligohidramnios en mujeres embarazadas que utilizan fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina en el segundo y el tercer trimestre del embarazo puede provocar lo siguiente: reducción de la función renal fetal que provoca anuria e insuficiencia renal, hipoplasia pulmonar fetal, deformaciones óseas (incluida hipoplasia craneal), hipotensión y muerte.

Realizar ecografías seriadas para evaluar el entorno intraamniótico. Las pruebas fetales pueden ser adecuadas, basándose en la semana de gestación. Sin embargo, los pacientes y los médicos deben saber que es posible que no aparezca oligohidramnios hasta después de que el feto haya sufrido una lesión irreversible. Si se observa oligohidramnios, considerar tratamiento farmacológico alternativo.

Vigilar estrechamente a los recién nacidos con antecedentes de exposición intrauterina a VYMADA para detectar casos de hipotensión, oliguria e hiperpotasemia. En neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a VYMADA, si se produce oliguria o hipotensión, respaldar la tensión arterial y la perfusión renal. Es posible que sea necesario realizar exanguinotransfusiones o diálisis como medio de reversión de la hipotensión y la reposición de la función renal.

Datos

Datos en animales

El tratamiento con VYMADA durante la organogénesis produjo un aumento de la letalidad embrionofetal en ratas con dosis ≥ 49 mg de sacubitrilo/51 mg de valsartán/kg/día ($\leq 0,06$ [LBQ657, el metabolito activo] y 0,72 [valsartán] veces la dosis humana máxima recomendada [DHMR] de 97/103 mg dos veces al día en función del área bajo la curva de la concentración plasmática del fármaco en el tiempo [AUC]) y en conejos en dosis ≥ 5 mg de sacubitrilo/5 mg de valsartán/kg/día (2 veces y 0,03 veces la DHMR en función del AUC del valsartán y LBQ657, respectivamente). VYMADA se considera teratógeno porque se observó una baja incidencia de hidrocefalia fetal, asociada con dosis tóxicas para la madre, en conejos que recibieron dosis de VYMADA ≥ 5 mg de sacubitrilo/5 mg de valsartán/kg/día. Los efectos adversos de VYMADA sobre el embrión y el feto se atribuyen a su actividad antagonista del receptor de la angiotensina.

Los estudios de desarrollo prenatal y posnatal llevados a cabo en ratas que recibieron sacubitrilo en dosis de hasta 750 mg/kg/d (2,2 veces la DHMR según el AUC de LBQ657) y valsartán en dosis de hasta 600 mg/kg/d (0,86 veces la DHMR según el AUC) indican que el tratamiento con VYMADA durante la organogénesis, la gestación y la lactancia puede afectar al desarrollo y la supervivencia de las crías.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

Se carece de información sobre la presencia de sacubitrilo/valsartán en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Sacubitrilo/valsartán está presente en la leche de ratas. Debido al potencial de aparición de reacciones adversas graves en lactantes por la exposición a sacubitrilo/valsartán, indicar a las mujeres en período de lactancia

que no se recomienda amamantar durante el tratamiento con VYMADA.

Datos

Después de una dosis oral (15 mg de sacubitrilo/15 mg de valsartán/kg) de [^{14}C] VYMADA a ratas lactantes, se observó la transferencia de LBQ657 a la leche. Tras la administración oral única de 3 mg/kg de [^{14}C] valsartán a ratas lactantes, se observó la transferencia de valsartán a la leche.

8.4 Uso geriátrico

No se han observado diferencias farmacocinéticas relevantes en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) ni en pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años) en comparación con la población general [véase *Farmacología clínica* (12.3)].

8.5 Deterioro hepático

No es preciso ajustar la dosis de VYMADA cuando se administre a pacientes con deterioro hepático leve (clase A de Child-Pugh). La dosis inicial recomendada en pacientes con deterioro hepático moderado (clase B de Child-Pugh) es de 24/26 mg dos veces al día. No se recomienda el uso de VYMADA en pacientes con deterioro hepático severo (clase C de Child-Pugh), ya que no se han realizado estudios en estos pacientes [véase *Posología y administración* (2.6), *Farmacología clínica* (12.3)].

8.6 Alteración renal

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con alteración renal leve (FGe de 60 a 90 ml/min/1,73 m²) o moderada (FGe de 30 a 60 ml/min/1,73 m²). La dosis inicial recomendada en pacientes con alteración renal severa (FGe < 30 ml/min/1,73 m²) es de 24/26 mg dos veces al día [véase *Posología y administración* (2.5), *Advertencias y precauciones* (5.4) y *Farmacología clínica* (12.3)].

9 SOBREDOSIS

Se dispone de pocos datos relativos a la sobredosis de VYMADA en el ser humano. En voluntarios sanos, se ha estudiado una dosis única de VYMADA de 583 mg de sacubitrilo/617 mg de valsartán y dosis múltiples de 437 mg de sacubitrilo/463 mg de valsartán (14 días), y fueron bien toleradas.

Dado el efecto hipotensor de VYMADA, el resultado más probable de la sobredosis es la hipotensión arterial. Se debe administrar tratamiento sintomático.

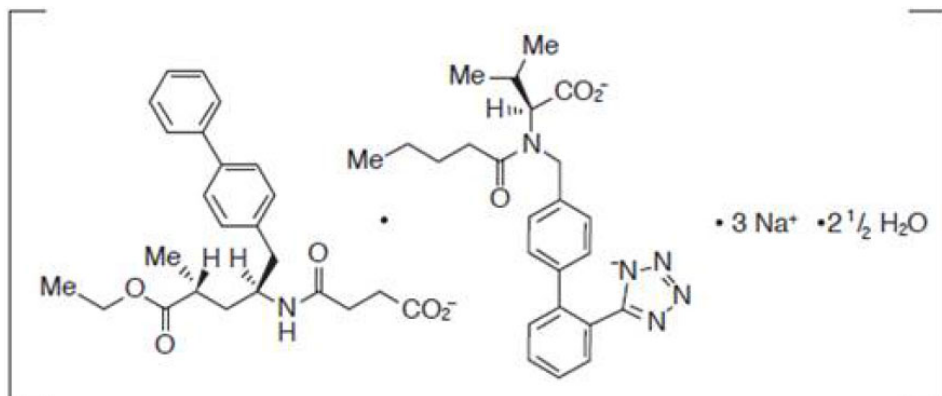
Es improbable que VYMADA se elimine mediante hemodiálisis, ya que muestra un alto grado de unión a proteínas.

10 DESCRIPCIÓN

VYMADA (sacubitrilo y valsartán) es una combinación de un inhibidor de la neprilisina y un antagonista de los receptores de la angiotensina II.

VYMADA contiene un complejo integrado por las formas aniónicas del sacubitrilo y el valsartán, por cationes de sodio y por moléculas de agua en proporción molar de 1:1:3:2,5, respectivamente. Tras la administración oral, el complejo se disocia en sacubitrilo, que es metabolizado posteriormente a LBQ657, y valsartán. El complejo se describe químicamente como octadecasodiohexakis(4-{[(1*S*,3*R*)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-4-etoxi-3-metil-4-oxobutil]amino}-4-oxobutanoato)hexakis(*N*-pentanoil-*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-1-id-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil}-*L*-valinato)—agua (1/15).

Su fórmula empírica (hemipentahidrato) es C₄₈H₅₅N₆O₈Na₃ 2,5 H₂O. Su masa molecular es 957,99 y su fórmula estructural esquemática es:



VYMADA está disponible en comprimidos recubiertos para administración oral, que contienen 24 mg de sacubitrilo y 26 mg

de valsartán; 49 mg de sacubitrilo y 51 mg de valsartán; y 97 mg de sacubitrilo y 103 mg de valsartán. Los excipientes de los comprimidos son celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, crospovidona, estearato de magnesio (de origen vegetal), talco y dióxido de silicio coloidal. Los excipientes de la película de recubrimiento son hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol 4000, talco y óxido de hierro rojo (E172). La película de recubrimiento para el comprimido de 24 mg de sacubitrilo y 26 mg de valsartán, y el comprimido de 97 mg de sacubitrilo y 103 mg de valsartán también contienen óxido de hierro negro (E172). La película de recubrimiento para el comprimido de 49 mg de sacubitrilo y 51 mg de valsartán contienen óxido de hierro amarillo (E172).

11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

11.1 Mecanismo de acción

VYMADA contiene un inhibidor de la neprilisina (sacubitrilo) y un antagonista de los receptores de la angiotensina (valsartán). VYMADA inhibe la neprilisina (endopeptidasa neutra; EPN) a través de LBQ657, el metabolito activo del profármaco sacubitrilo y bloquea el receptor de la angiotensina II de tipo 1 (AT₁) mediante valsartán. Los efectos cardiovasculares y renales de VYMADA en pacientes con insuficiencia cardíaca se atribuyen a los niveles elevados de péptidos degradados por la neprilisina, como los péptidos natriuréticos, por LBQ657 y la inhibición simultánea de los efectos de la angiotensina II por el valsartán. El valsartán inhibe los efectos de la angiotensina II bloqueando selectivamente el receptor AT₁, e inhibe también la liberación de aldosterona dependiente de angiotensina II.

11.2 Farmacodinámica

Se evaluaron los efectos farmacodinámicos de VYMADA tras la administración de dosis únicas y repetidas a sujetos sanos y a pacientes con insuficiencia cardíaca, y son congruentes con una inhibición de la neprilisina y del sistema renina-angiotensina ejercida simultáneamente.

En un estudio comparativo con valsartán de 7 días de duración en pacientes con fracción de eyección reducida (IC-FEr), la administración de VYMADA dio lugar a un aumento significativo no sostenido de la natriuresis, un aumento del cGMP en orina y una disminución de las concentraciones plasmáticas de MR-proANP y NT-proBNP en comparación con el valsartán.

En un estudio de 21 días de duración en pacientes con IC-FEr, VYMADA aumentó significativamente la presencia de ANP y cGMP en orina y GMPc en plasma, y disminuyó las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP, aldosterona y endotelina-1. VYMADA también bloqueó el receptor AT₁ como se demuestra por el aumento de la actividad de la renina plasmática y las concentraciones plasmáticas de renina. En PARADIGM-HF, VYMADA redujo las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP (que no es un sustrato de la neprilisina) y aumentó las concentraciones de BNP en plasma (un sustrato de la neprilisina) y de GMPc en orina en comparación con el enalapril.

En PARAMOUNT, un estudio aleatorizado, con enmascaramiento doble y de 36 semanas de duración en pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI $\geq 45\%$ que comparó la dosis de 97/103 mg de VYMADA ($n = 149$) con la dosis de 160 mg de valsartán ($n = 152$) dos veces al día, VYMADA redujo el NT-proBNP en un 17% mientras que el valsartán aumentó el NT-proBNP en un 8% en la semana 12 ($p = 0,005$).

En PARAGON-HF, VYMADA redujo las concentraciones de NT-proBNP en un 24% (semana 16) y un 19% (semana 48) en comparación con reducciones del 6% y el 3% con el valsartán, respectivamente.

Prolongación del intervalo QT: En un estudio clínico exhaustivo del intervalo QTc en varones sanos, las dosis únicas de VYMADA de 194 mg de sacubitrilo/206 mg de valsartán y 583 mg de sacubitrilo/617 mg de valsartán no tuvieron ningún efecto en la repolarización cardíaca.

Amiloide β : La neprilisina es una de las muchas enzimas que intervienen en la depuración del amiloide β (A β) del cerebro y el líquido cefalorraquídeo (LCR). La administración a sujetos sanos de VYMADA 194 mg de sacubitrilo/206 mg de valsartán una vez al día durante 2 semanas se asoció con un aumento de la concentración de A β ₁₋₃₈ en el LCR en comparación con el placebo; no se observaron variaciones de las concentraciones de A β ₁₋₄₀ y A β ₁₋₄₂ en el LCR. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo [véase *Toxicología preclínica* (13)].

Tensión arterial: La adición de una dosis única de 50 mg de sildenafil a VYMADA en estado de equilibrio (194 mg de sacubitrilo/206 mg de valsartán una vez al día durante 5 días) en pacientes con hipertensión se asoció a una reducción adicional de la tensión arterial (TA) ($\sim 5/4$ mm Hg, la TA sistólica/diastólica) en comparación con la administración de VYMADA en monoterapia.

La administración concomitante de VYMADA no alteró significativamente el efecto en la TA de la nitroglicerina por vía intravenosa.

11.3 Farmacocinética

Absorción

Tras la administración oral, VYMADA se disocia en sacubitrilo y valsartán. El sacubitrilo se metaboliza posteriormente a LBQ657. Las concentraciones plasmáticas máximas de sacubitrilo, LBQ657 y valsartán se alcanzan en 0,5 horas, 2 horas y 1,5 horas, respectivamente. Se calcula que la biodisponibilidad absoluta oral de sacubitrilo es $\geq 60\%$. El valsartán en VYMADA es más biodisponible que el valsartán en otras formulaciones de comprimidos comercializados; 26 mg, 51 mg y 103 mg de valsartán en VYMADA equivalen a 40 mg, 80 mg y 160 mg de valsartán en otras formulaciones de comprimidos comercializados, respectivamente.

Con la administración de VYMADA dos veces al día se alcanzan concentraciones de estado de equilibrio de sacubitrilo, LBQ657 y valsartán al cabo de 3 días. En el estado de equilibrio no se observa una acumulación significativa de sacubitrilo o valsartán, mientras que la concentración de LBQ657 se multiplica por 1,6. La administración de VYMADA con alimentos no tiene efectos clínicamente significativos sobre la exposición sistémica al sacubitrilo, a LBQ657 o al valsartán. Aunque la exposición al valsartán disminuye cuando se administra VYMADA con alimentos, el descenso no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico. Por consiguiente, VYMADA se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución

El sacubitrilo, LBQ657 y el valsartán se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas (del 94% al 97%). Según la comparación entre las concentraciones plasmáticas y las del LCR, LBQ657 atraviesa la barrera hematoencefálica en muy escaso grado (0,28%). Los volúmenes de distribución aparentes medios de valsartán y sacubitrilo son 75 y 103 l, respectivamente.

Metabolismo

Por la acción de esterasas, el sacubitrilo se biotransforma rápidamente en LBQ657, que no se metaboliza en grado significativo. El valsartán se metaboliza escasamente, ya que apenas el 20% de la dosis, aproximadamente, se recupera en forma de metabolitos. Se ha identificado un hidroximetabolito en el plasma en concentraciones bajas (<10%).

Eliminación

Tras la administración oral, entre el 52% y el 68% del sacubitrilo (principalmente en forma de LBQ657) y aproximadamente el 13% del valsartán y sus metabolitos se excretan en la orina; entre el 37% y el 48% del sacubitrilo (principalmente en forma de LBQ657) y el 86% del valsartán y sus metabolitos se excretan en las heces. El sacubitrilo, LBQ657 y el valsartán se eliminan del plasma con una vida media de eliminación media ($t_{1/2}$) de aproximadamente 1,4 horas, 11,5 horas y 9,9 horas, respectivamente.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética del sacubitrilo, el LBQ657 y el valsartán fue lineal en un intervalo de dosis de VYMADA de 24 mg de sacubitrilo/26 mg de valsartán a 194 mg de sacubitrilo/206 mg valsartán.

Interacciones farmacológicas:

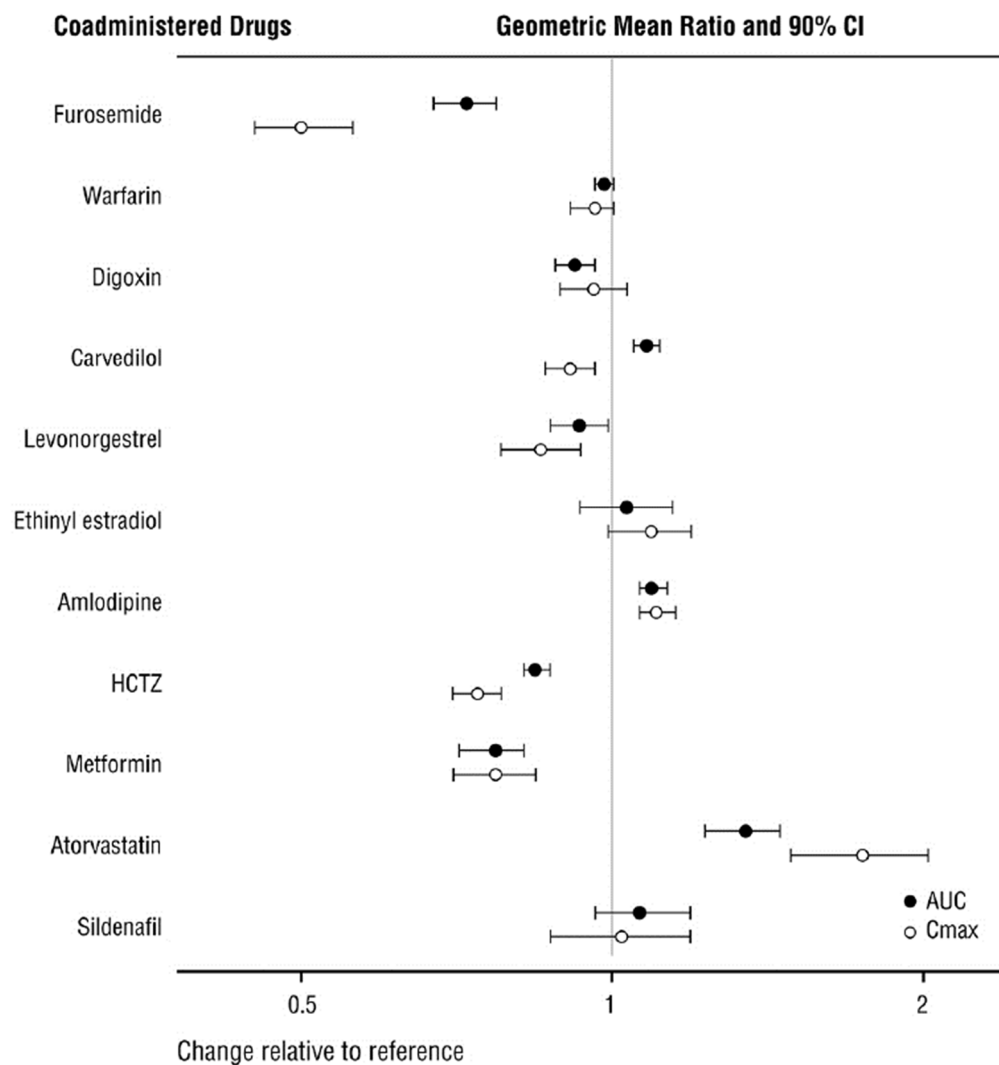
Efecto de los fármacos coadministrados en VYMADA:

Dado que las isoformas del sistema del citocromo P450 desempeñan un papel mínimo en el metabolismo del sacubitrilo y el valsartán, no se prevé que la coadministración con fármacos que afecten a dichas isoformas repercuta en la farmacocinética de VYMADA. Estudios específicos de interacción farmacológica demostraron que la administración concomitante de furosemida, warfarina, digoxina, carvedilol, una combinación de levonorgestrel/etinilestradiol, amlodipino, omeprazol, hidroclorotiazida (HCTZ), metformina, atorvastatina y sildenafil, no alteró la exposición sistémica a sacubitrilo, LBQ657 o valsartán.

Efecto de VYMADA en los fármacos coadministrados:

Datos obtenidos *in vitro* indican que el sacubitrilo inhibe los transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 y OATP1B3. Los efectos de VYMADA en la farmacocinética de los fármacos coadministrados se resumen en la Figura 1.

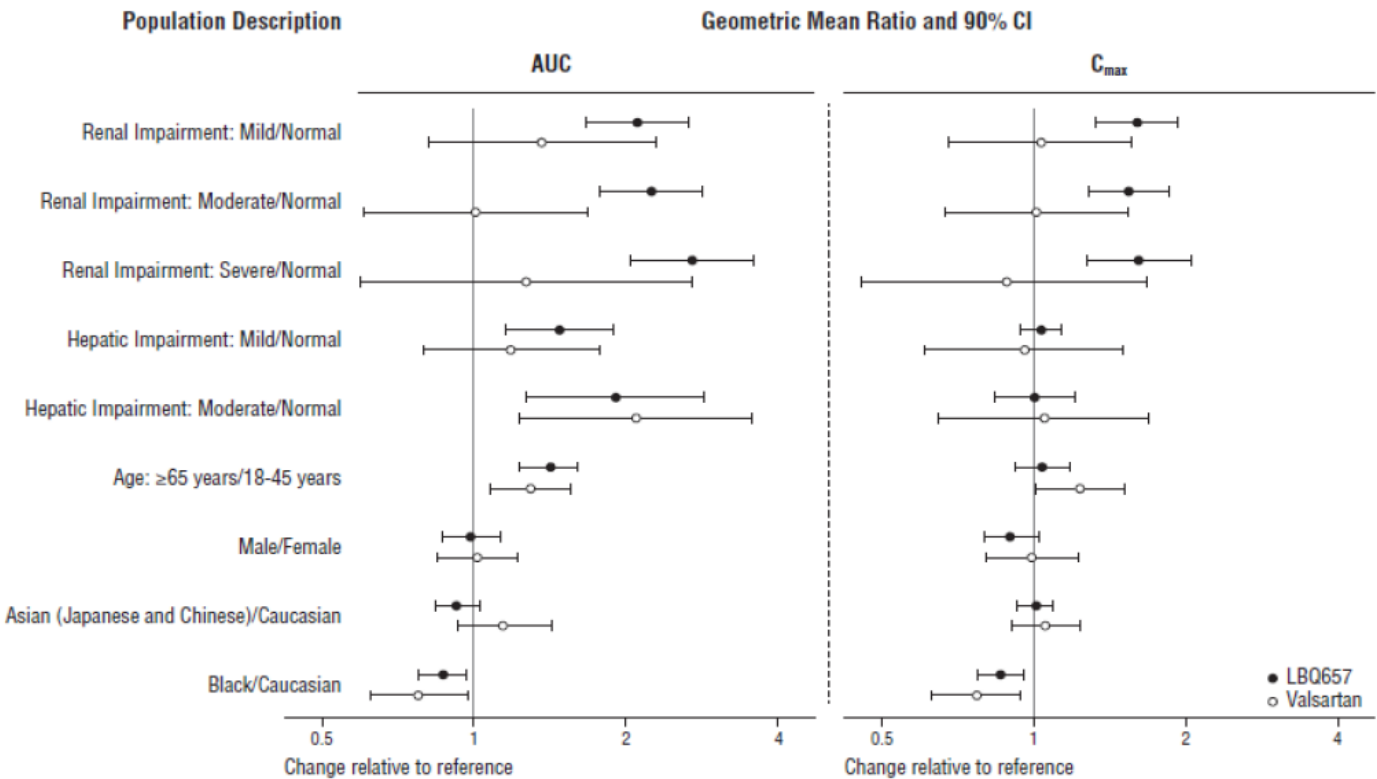
Figura 1: Efecto de VYMADA en la farmacocinética de los fármacos coadministrados



Poblaciones específicas

El efecto de poblaciones específicas en la farmacocinética de LBQ657 y valsartán se muestra en la Figura 2.

Figura 2: Farmacocinética de VYMADA en poblaciones específicas



Nota: Se utilizó la clasificación de Child-Pugh para el deterioro hepático.

12 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

12.1 Carcinogenia, mutagenia y problemas de fecundidad

Carcinogenia y mutagenia

En los estudios de carcinogenia llevados a cabo en ratones y ratas que recibieron sacubitrilo y valsartán no se hallaron indicios de que VYMADA tuviera potencial carcinógeno alguno. La C_{máx} de LBQ657 en la dosis alta (DA) de 1200 mg/kg/día en ratones macho y hembra fue, respectivamente, 14 y 16 veces la observada en seres humanos con la DHMR. La C_{máx} de LBQ657 en ratas macho y hembra con la DA de 400 mg/kg/día fue, respectivamente, 1,7 y 3,5 veces la observada con la DHMR. En términos de mg/m², las dosis de valsartán estudiadas (dosis altas de 160 y 200 mg/kg/d en ratones y ratas, respectivamente) eran unas 4 y 10 veces más altas, respectivamente, que la DHMR.

Los estudios de mutagenia y clastogenia llevados a cabo con VYMADA, sacubitrilo y valsartán no pusieron de manifiesto efectos ni a escala génica ni cromosómica.

Problemas de fecundidad

VYMADA no mostró efectos sobre la fecundidad en ratas hasta una dosis de 73 mg de sacubitrilo/77 mg de valsartán/kg/día (≤1,0 veces y ≤0,18 veces la DHMR sobre la base de las AUC de valsartán y LBQ657, respectivamente).

12.2 Toxicología y farmacología en animales

Se evaluaron los efectos de VYMADA sobre las concentraciones de amiloide β (Aβ) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el tejido cerebral de macacos de Java jóvenes (2-4 años) que recibieron VYMADA (24 mg de sacubitrilo/26 mg de valsartán/kg/d) durante 2 semanas. En este estudio, VYMADA afectó a la depuración de Aβ en el LCR (aumentó los niveles de Aβ 1-40, 1-42 y 1-38 en el LCR); no se observó un aumento equivalente de los niveles de Aβ en el cerebro. Además, en un estudio toxicológico llevado a cabo en macacos de Java que recibieron VYMADA en dosis de 146 mg de sacubitrilo/154 mg de valsartán/kg/d durante 39 semanas no se produjo acumulación cerebral de Aβ.

13 ESTUDIOS CLÍNICOS

La administración en los ensayos clínicos se basó en la cantidad total de ambos componentes de VYMADA; es decir, 24/26 mg, 49/51 mg y 97/103 mg correspondían a 50 mg, 100 mg y 200 mg, respectivamente.

13.1 Insuficiencia cardíaca en adultos

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF fue un ensayo multinacional, aleatorizado y con enmascaramiento doble en el que se comparó VYMADA con el enalapril en 8442 pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática (clase II-IV de la NYHA) y disfunción sistólica (fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 40\%$). Los pacientes debían haber recibido un inhibidor de la ECA o un ARA durante al menos cuatro semanas y dosis máximas toleradas de betabloqueantes. Se excluyó a los pacientes con una tensión arterial sistólica <100 mm Hg en la selección.

El objetivo principal de PARADIGM-HF fue determinar si VYMADA, una combinación de sacubitrilo y un inhibidor del SRA (valsartán) era superior al inhibidor del SRA (enalapril) en monoterapia para reducir el riesgo del criterio de valoración combinado de muerte por causas cardiovasculares (CV) u hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC).

Después de suspender su tratamiento existente con inhibidores de la ECA o con ARA, los pacientes entraron en períodos de preinclusión secuenciales con enmascaramiento único durante los cuales recibieron 10 mg de enalapril dos veces al día, seguido de VYMADA en una dosis de 100 mg dos veces al día, que luego se aumentó a 200 mg dos veces al día. Los pacientes que completaron con éxito los períodos de preinclusión secuenciales fueron asignados aleatoriamente para recibir VYMADA en una dosis de 200 mg ($N = 4209$) dos veces al día o enalapril 10 mg ($N = 4233$) dos veces al día. El criterio principal de valoración fue el primer evento en el compuesto de muerte por causas CV u hospitalización por IC. La mediana de la duración del seguimiento fue de 27 meses y los pacientes recibieron tratamiento durante un máximo de 4,3 años.

El 66% de la población eran blancos, el 18% asiáticos y el 5% negros; la media de edad fue de 64 años y el 78% eran varones. En el momento de la aleatorización, el 70% de los pacientes era de clase II de la NYHA, el 24% era de clase III de la NYHA y el 0,7% era de clase IV de la NYHA. La media de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue del 29%. La causa subyacente de la insuficiencia cardíaca era la enfermedad de las arterias coronarias en el 60% de los pacientes; el 71% tenía antecedentes de hipertensión, el 43% tenía antecedentes de infarto de miocardio, el 37% tenía una FGe <60 ml/min/1,73 m² y el 35% tenía diabetes *mellitus*. La mayoría de los pacientes tomaban betabloqueantes (94%), antagonistas de los mineralocorticoides (58%) y diuréticos (82%). Pocos pacientes tenían un desfibrilador-cardioversor implantable (DCI) o un desfibrilador de tratamiento de resincronización cardíaca (D-TRC) (15%).

PARADIGM-HF demostró que VYMADA, una combinación de sacubitrilo y un inhibidor del SRA (valsartán), era superior al inhibidor del SRA (enalapril) en la reducción del riesgo del criterio de valoración combinado de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por insuficiencia cardíaca, según un análisis del tiempo transcurrido hasta el evento (cociente de riesgos instantáneos [CRI] 0,80; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,73; 0,87, $p < 0,0001$). El efecto del tratamiento reflejó una reducción de las muertes por causas cardiovasculares y de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca; véanse la Tabla 3 y la Figura 3. La muerte súbita representó el 45% de las muertes por causas cardiovasculares, seguidas por fallo de bombeo, que supuso el 26%.

VYMADA también mejoró la supervivencia global (CRI 0,84; IC del 95% [0,76; 0,93], $p = 0,0009$) (Tabla 3). Este resultado se debió completamente a una menor incidencia de mortalidad por causas cardiovasculares con VYMADA.

Tabla 3: Efecto del tratamiento sobre el criterio principal de valoración compuesto, sus componentes y la mortalidad por cualquier causa en PARADIGM-HF

	VYMADA <i>N</i> = 4187 <i>n</i> (%)	Enalapril <i>N</i> = 4212 <i>n</i> (%)	Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	Valor de <i>p</i>
Criterio principal de valoración compuesto de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por insuficiencia cardíaca	914 (21,8)	1117 (26,5)	0,80 (0,73; 0,87)	$<0,0001$
Muerte por causas cardiovasculares como primer evento	377 (9,0)	459 (10,9)		
Hospitalización por insuficiencia cardíaca como primer evento	537 (12,8)	658 (15,6)		
Número de pacientes con eventos:*				
Muerte por causas cardiovasculares**	558 (13,3)	693 (16,5)	0,80 (0,71; 0,89)	
Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca	537 (12,8)	658 (15,6)	0,79 (0,71; 0,89)	
Mortalidad por cualquier causa	711 (17,0)	835 (19,8)	0,84 (0,76; 0,93)	0,0009

*No se planificó prospectivamente un ajuste por multiplicidad de los análisis de los componentes del criterio principal de valoración compuesto.

**Incluye a los pacientes que tuvieron hospitalización por insuficiencia cardíaca antes de la muerte.

Las curvas de Kaplan-Meier presentadas a continuación (Figura 3) muestran el tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento del criterio principal de valoración compuesto (3A) y el tiempo transcurrido hasta la muerte por causas cardiovasculares en cualquier momento (3B) y la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca (3C).

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier para el criterio principal de valoración compuesto (A), muerte por causas cardiovasculares (B) y hospitalización por insuficiencia cardíaca (C)

Figure A

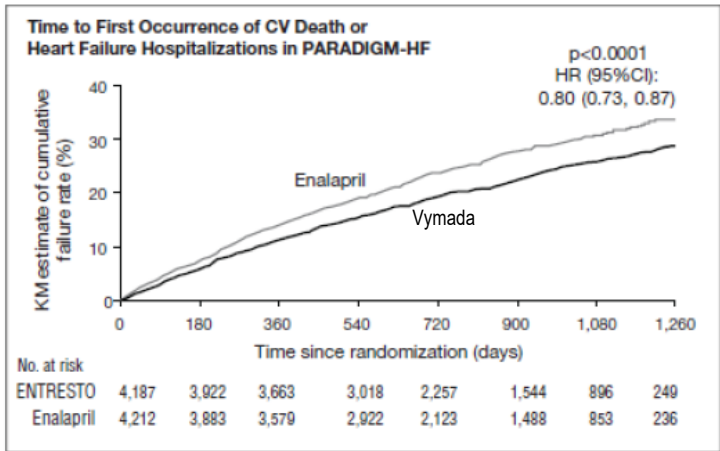


Figure B

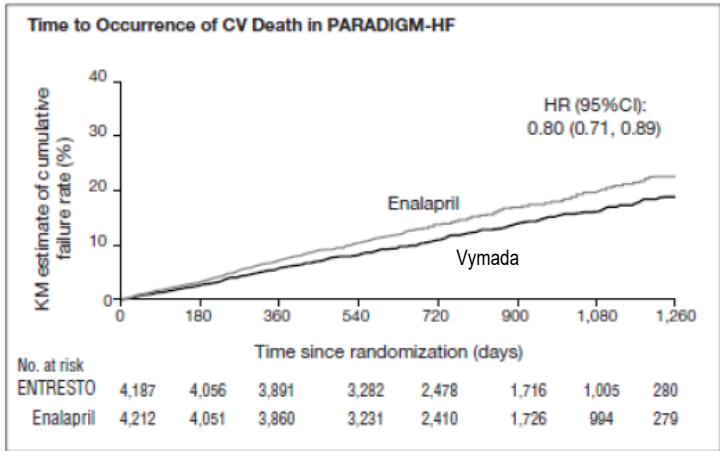
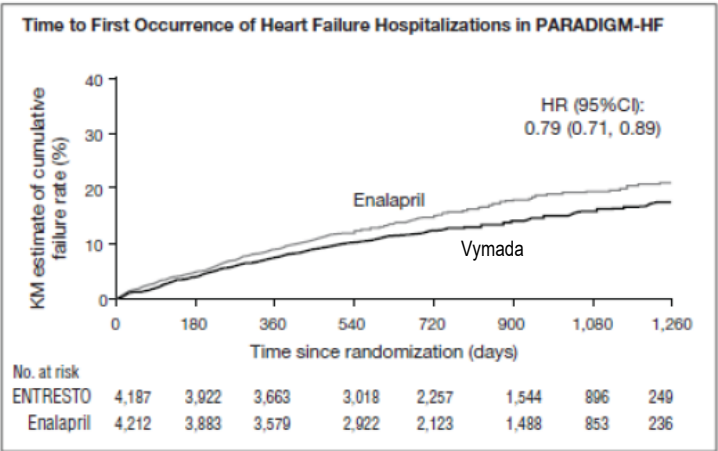
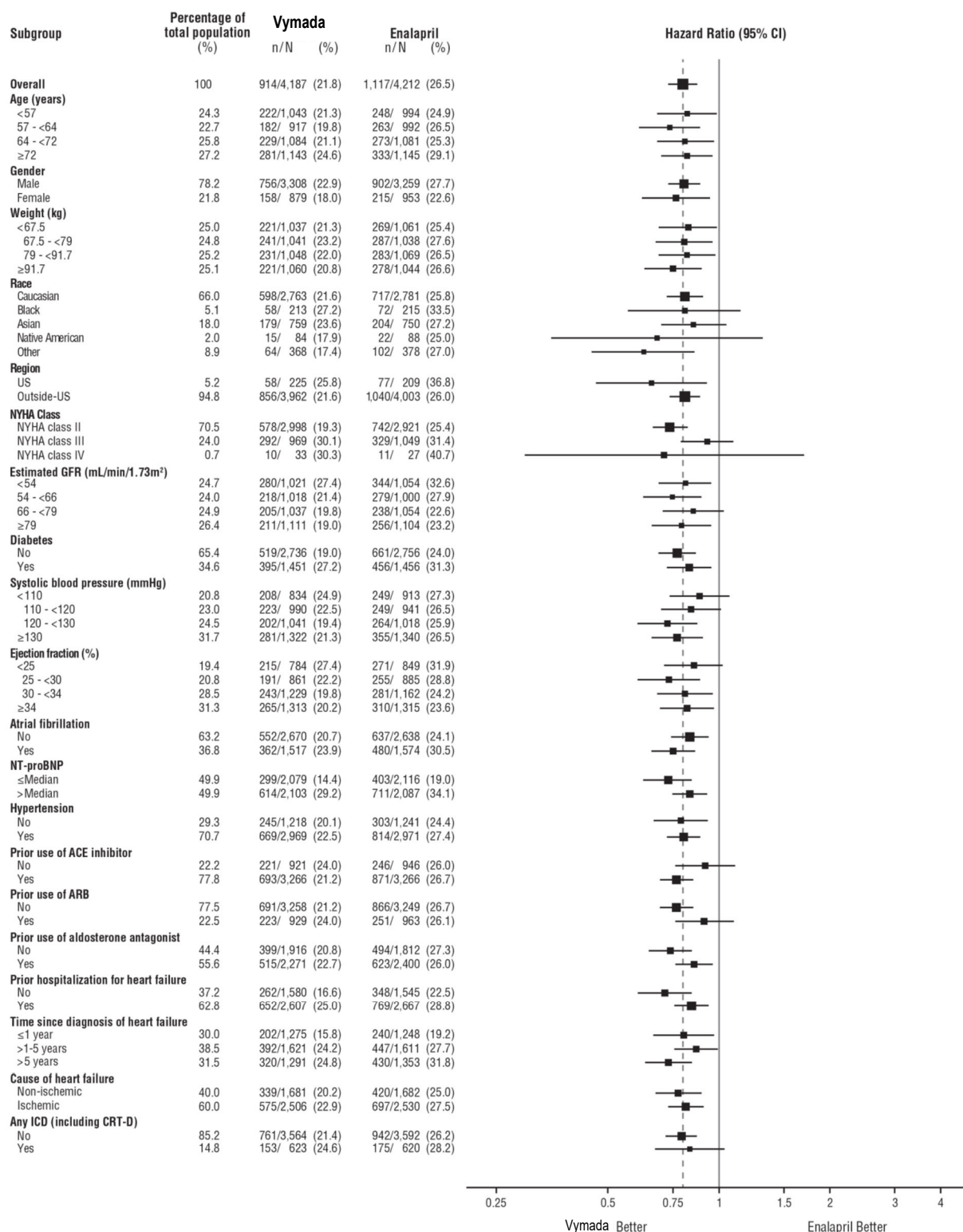


Figure C



Se examinó una gran variedad de características demográficas, las características nosológicas iniciales y los medicamentos concomitantes iniciales para determinar su influencia sobre los resultados. Los resultados del criterio principal de valoración compuesto fueron coherentes entre los subgrupos examinados (Figura 4).

Figura 4: Criterio principal de valoración compuesto (muerte por causas CV u hospitalización por IC) - Análisis por subgrupos (PARADIGM-HF)



Nota: En la figura anterior se presentan los efectos en varios subgrupos, todos ellos son características iniciales. Los límites de confianza del 95% que se muestran no tienen en cuenta el número de comparaciones realizadas y es posible que no reflejen el efecto de un factor determinado después del ajuste para todos los demás factores. No debe darse una sobreinterpretación de la homogeneidad o heterogeneidad aparentes entre los grupos.

PARAGON-HF

PARAGON-HF fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado y con enmascaramiento doble en el que se comparó VYMADA y valsartán en 4796 pacientes adultos con insuficiencia cardíaca sintomática con fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\geq 45\%$ y cardiopatía estructural (crecimiento auricular izquierdo [CAI] o hipertrofia ventricular izquierda [HVI]). Se excluyó a los pacientes con una tensión arterial sistólica < 110 mm Hg y a los pacientes con cualquier FEVI ecocardiográfica previa $< 40\%$ en la selección.

El objetivo principal de PARAGON-HF fue determinar si VYMADA reducía la tasa del criterio de valoración compuesto de hospitalizaciones totales por insuficiencia cardíaca (IC) (primera y recurrentes) y muerte por causas cardiovasculares (CV).

Después de suspender su tratamiento existente con inhibidores de la ECA o con ARA, los pacientes entraron en períodos de preinclusión secuenciales con enmascaramiento único durante los cuales recibieron 80 mg de valsartán dos veces al día, seguido de VYMADA en una dosis de 100 mg dos veces al día. Los pacientes que habían recibido dosis bajas previas de un IECA o un ARA iniciaron el período de preinclusión con 40 mg de valsartán dos veces al día durante 1-2 semanas. Los pacientes que completaron con éxito los períodos de preinclusión secuenciales fueron asignados aleatoriamente a recibir VYMADA en una dosis de 200 mg ($N = 2419$) dos veces al día o 160 mg de valsartán ($N = 2403$) dos veces al día. La mediana de la duración del seguimiento fue de 35 meses y los pacientes recibieron tratamiento durante un máximo de 4,7 años.

El 81% de la población eran blancos, el 13% asiáticos y el 2% negros; la media de edad fue de 73 años y el 52% eran mujeres. En el momento de la aleatorización, el 77% de los pacientes eran de clase II de la NYHA, el 19% eran de clase III de la NYHA y el 0,4% eran de clase IV de la NYHA. La mediana de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue del 57%. La causa subyacente de insuficiencia cardíaca fue de etiología isquémica en el 36% de los pacientes. Además, el 96% tenía antecedentes de hipertensión, el 23% tenía antecedentes de infarto de miocardio, el 46% tenía una FGe < 60 ml/min/1,73 m² y el 43% tenía diabetes *mellitus*. La mayoría de los pacientes tomaban betabloqueantes (80%) y diuréticos (95%).

PARAGON-HF demostró que VYMADA producía una reducción numérica de la tasa del criterio de valoración compuesto de hospitalizaciones totales por IC (primera y recurrentes) y muerte por causas CV, según un análisis utilizando un modelo de tasas proporcionales (razón de tasas [RT] 0,87; IC del 95% [0,75; 1,01], $p = 0,06$); véase la Tabla 4. El efecto del tratamiento se debió principalmente a la reducción de las hospitalizaciones totales por IC en los pacientes asignados aleatoriamente a recibir VYMADA (RT 0,85; IC del 95% [0,72; 1,00]).

Tabla 4: Efecto del tratamiento sobre el criterio principal de valoración compuesto y sus componentes en PARAGON-HF

		VYMADA $N = 2407$		Valsartán $N = 2389$	Tamaño del efecto (IC del 95%)
Criterios de valoración de la eficacia	n	Tasa de eventos ^a	n	Tasa de eventos ^a	
Combinación de hospitalizaciones totales por IC (primera y recurrentes) y muertes por causas CV	894	12,8	1009	14,6	RT = 0,87 (0,75; 1,01) Valor de p 0,06
Total de hospitalizaciones por IC	690	9,9	797	11,6	RT = 0,85 (0,72; 1,00)
Muerte por causas CV ^b	204	2,9	212	3,1	CRI = 0,95 (0,79; 1,16)

Abreviaturas: RT = razón de tasas, CRI = cociente de riesgos instantáneos.

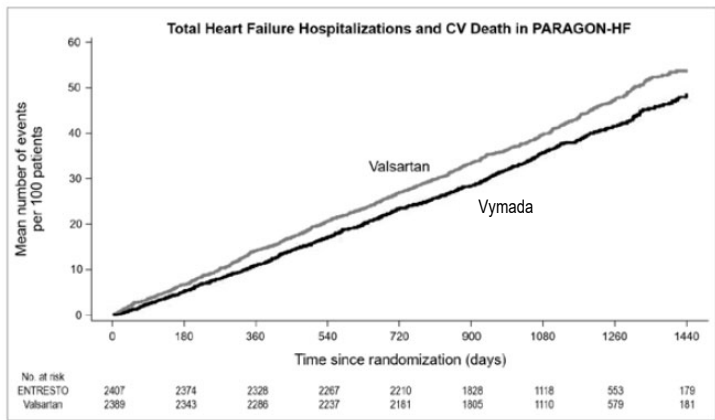
^a Tasa de eventos por 100 años-paciente.

^b Incluye a pacientes que fallecieron por causas CV tras un evento de hospitalización por IC.

En la Figura 5 se presenta la media del número de eventos del criterio de valoración compuesto de hospitalizaciones totales por IC y muerte por causas CV a lo largo del tiempo.

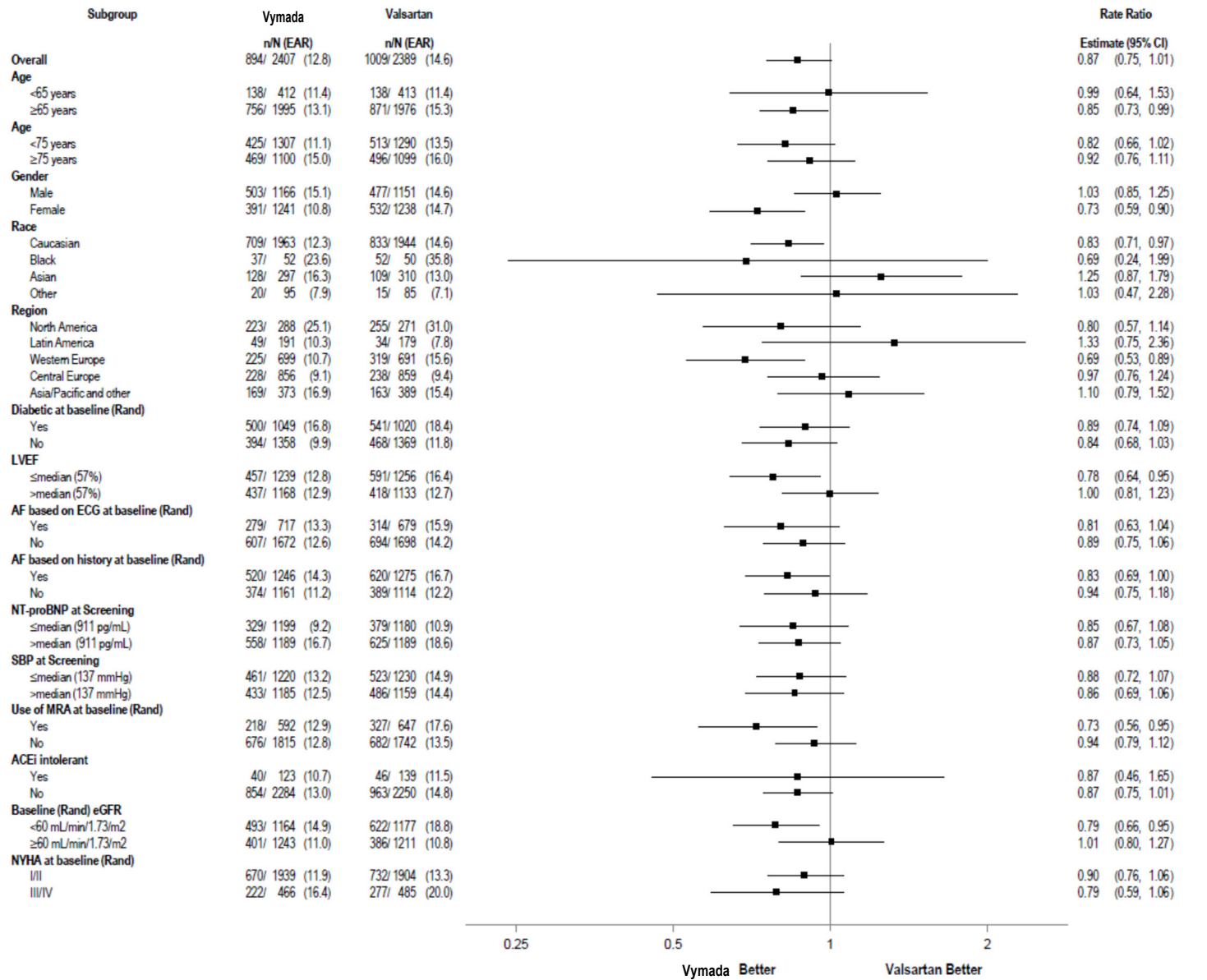
Figura 5: Número medio de eventos a lo largo del tiempo para el criterio principal de valoración compuesto de

hospitalizaciones totales por IC y muerte por causas CV



Se examinó una gran variedad de características demográficas, las características nosológicas iniciales y los medicamentos concomitantes iniciales para determinar su influencia sobre los resultados (Figura 6).

Figura 6: Criterio principal de valoración compuesto de hospitalizaciones totales por IC y muerte por causas CV - Análisis por subgrupos (PARAGON-HF)

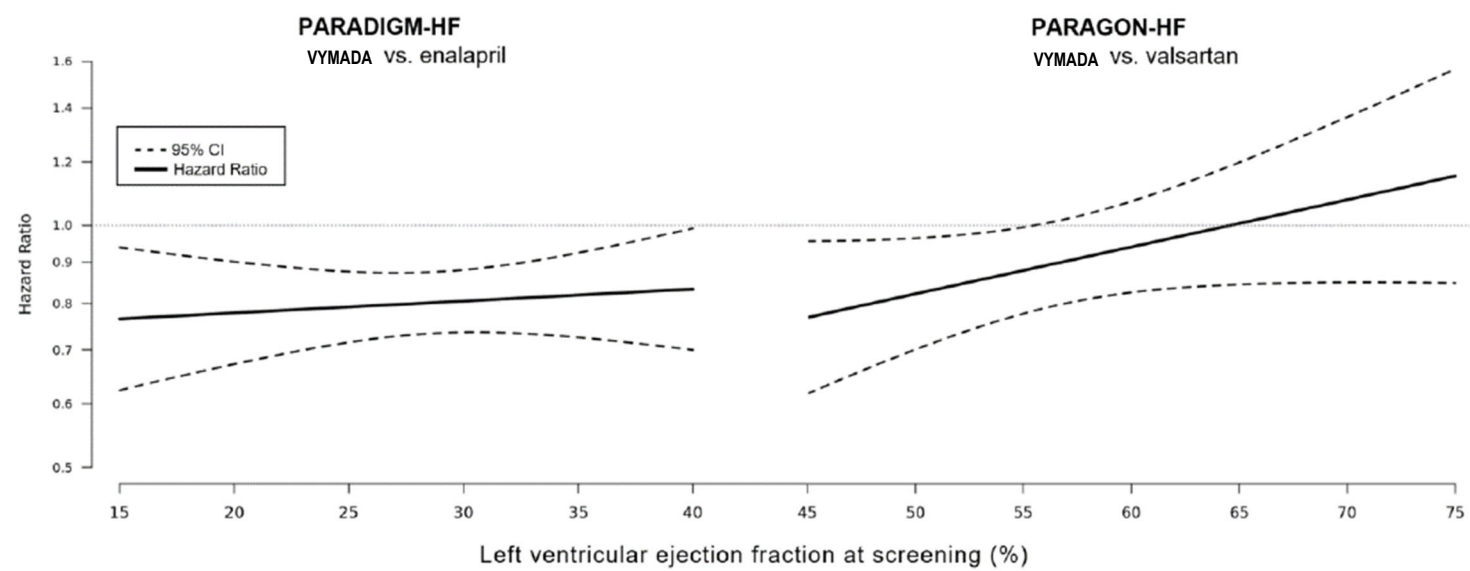


Nota: En la figura anterior se presentan los efectos en varios subgrupos, todos ellos son características iniciales. Los límites de confianza del 95% que se muestran no tienen en cuenta el número de comparaciones realizadas y es posible que no reflejen el efecto de un factor determinado después del ajuste para todos los demás factores.

En un análisis de la relación entre la FEVI y el desenlace de PARADIGM-HF y PARAGON-HF, los pacientes con FEVI

inferior a lo normal tratados con VYMADA experimentaron una mayor reducción del riesgo (Figura 7).

Figura 7: Efecto del tratamiento sobre el criterio de valoración compuesto del tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización por IC o la muerte por causas CV relacionadas con la FEVI en PARADIGM-HF y PARAGON-HF



14 SUMINISTRO/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

VYMADA (sacubitrilo/valsartán) está disponible como comprimidos recubiertos no ranurados, ovaloides y biconvexos, que contienen 24 mg de sacubitrilo y 26 mg de valsartán; 49 mg de sacubitrilo y 51 mg de valsartán; y 97 mg de sacubitrilo y 103 mg de valsartán. Todas las dosis se envasan en frascos como se describe a continuación.

Comprimido	Color	Relieve hundido
Sacubitrilo/valsartán		«NVR» y
24 mg/26 mg	Blanco violáceo	LZ
49 mg/51 mg	Amarillo claro	L1
97 mg/103 mg	Rosa claro	L11

No conservar a temperatura superior a 30°C. Proteger de la humedad.

15 INFORMACIÓN ORIENTATIVA PARA EL PACIENTE

Pida a los pacientes que lean la información del producto aprobada por la FDA (información para el paciente).

Embarazo: Indicar a las mujeres en edad fértil las consecuencias de la exposición a VYMADA durante el embarazo. Comentar las opciones de tratamiento con las mujeres que planean quedarse embarazadas. Pedir a las pacientes que notifiquen los embarazos a sus médicos lo antes posible [véase Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (8.1)].

Angioedema: Indicar a los pacientes que suspendan el uso de inhibidores de la ECA o ARA previos. Recomendar a los pacientes que dejen un período de reposo farmacológico de 36 horas si cambian de o a un inhibidor de la ECA [véanse Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.2)].

T2021-08

Titular: Novartis Overseas Investments, Suiza

Información para el paciente
VYMADA
(sacubitrilo y valsartán) comprimidos

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre VYMADA?

VYMADA puede ser nocivo o causar la muerte al feto. Hable con su médico sobre otras formas de tratar la insuficiencia cardíaca si tiene previsto quedarse embarazada. Si se queda embarazada durante el tratamiento con VYMADA, informe a su médico inmediatamente.

¿Qué es VYMADA?

VYMADA es un medicamento de venta con receta que se utiliza para tratar a:

- adultos con insuficiencia cardíaca de larga duración (crónica) para reducir el riesgo de muerte y hospitalización. VYMADA funciona mejor cuando el corazón no puede bombear una cantidad normal de sangre al cuerpo.

No tome VYMADA si:

- es alérgico a alguno de los componentes de VYMADA. Véase la lista completa de componentes de VYMADA al final del presente prospecto para el paciente.
- ha tenido una reacción alérgica que incluye hinchazón de la cara, labios, lengua, garganta o dificultad para respirar mientras toma un tipo de medicamento llamado «inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina» (ECA) o «antagonista de los receptores de la angiotensina II» (ARA).
- toma un medicamento inhibidor de la ECA. **No tome VYMADA durante al menos 36 horas antes o después de tomar un medicamento inhibidor de la ECA.** Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar VYMADA si no está seguro de si toma un medicamento inhibidor de la ECA.
- tiene diabetes y toma un medicamento que contiene aliskireno.

Antes de comenzar a usar VYMADA, cuente al médico que le atiende todos sus problemas médicos, por ejemplo, si:

- tiene antecedentes de angioedema hereditario.
- tiene problemas en el riñón o el hígado.
- está embarazada o tiene la intención de quedarse embarazada. Consulte **«¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre VYMADA?»**.
- está amamantando o tiene la intención de amamantar. No se sabe si VYMADA pasa a la leche materna. Usted y su médico deberán decidir si recibirá VYMADA o dará el pecho. No debe hacer ambas cosas.

Informe al médico que le atiende sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbales. El uso de VYMADA con ciertos medicamentos puede hacer que se afecten mutuamente. El uso de VYMADA con otros medicamentos puede causar efectos secundarios graves. En especial, informe a su médico si recibe:

- suplementos de potasio o un sustituto de la sal
- antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
- litio
- otros medicamentos para la hipertensión o problemas cardíacos como un inhibidor de la ECA, un ARA o aliskireno.

Mantenga una lista de los medicamentos que toma para mostrársela a su médico y al farmacéutico cuando deba tomar un medicamento nuevo.

¿Cómo debo tomar VYMADA?

- Siga exactamente las instrucciones de uso de VYMADA indicadas por su médico.
- Tome VYMADA 2 veces al día. Su médico puede cambiar su dosis de VYMADA durante el tratamiento.
- Si se olvida una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Si está cerca de su siguiente dosis, no tome la dosis olvidada. Tómese la dosis siguiente cuando le toque.
- Si se administra demasiado VYMADA, llame a su médico inmediatamente.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de VYMADA?

VYMADA puede causar efectos secundarios graves, tales como:

- Consulte «¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre VYMADA?».
- **Reacciones alérgicas graves que causan hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta (angioedema) que pueden causar dificultad para respirar y muerte.** Busque asistencia médica de urgencia inmediatamente si tiene síntomas de angioedema o dificultad para respirar. No tome de nuevo VYMADA si ha tenido angioedema durante el tratamiento con VYMADA.
Las personas de raza negra que toman VYMADA pueden tener un mayor riesgo de sufrir angioedema que las personas que no son negras y toman VYMADA.
Las personas que han sufrido angioedema antes de tomar VYMADA pueden tener un mayor riesgo de sufrir angioedema que las personas que no han sufrido angioedema antes de tomar VYMADA. Consulte «¿Quién no debe usar VYMADA?».
- **Tensión arterial baja (hipotensión).** La tensión arterial baja puede ser más frecuente si también toma diuréticos. Llame a su médico si se siente mareado o aturdido, o sufre una fatiga extrema.
- **Problemas renales.** Su médico comprobará su función renal durante el tratamiento con VYMADA. Si sufre cambios en las pruebas de la función renal, es posible que necesite una dosis más baja de VYMADA o pueda tener que dejar de tomar VYMADA durante un período de tiempo.
- **Aumento de la cantidad de potasio en sangre (hiperpotasemia).** Su médico comprobará su concentración sanguínea de potasio durante el tratamiento con VYMADA.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de VYMADA. Llame a su médico para obtener información médica sobre los efectos secundarios.

¿Cómo debo conservar VYMADA?

- Conservar los comprimidos de VYMADA a temperatura no superior a los 30°C.
- Proteger los comprimidos de VYMADA de la humedad.

Mantener VYMADA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso eficaz y seguro de VYMADA.

En ocasiones se recetan medicamentos para afecciones que no figuran en el prospecto para el paciente. No utilice VYMADA para una enfermedad diferente de aquella para la que se le recetó. No les dé VYMADA a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que el medicamento podría perjudicarles.

Puede solicitar a su farmacéutico o al profesional sanitario que le atiende información sobre VYMADA dirigida a los profesionales sanitarios.

¿Cuáles son los componentes de VYMADA?

Sustancias activas: sacubitrilo y valsartán

Excipientes: celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, crospovidona, estearato de magnesio (de origen vegetal), talco y dióxido de silicio coloidal. Película de recubrimiento: hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol 4000, talco, óxido de hierro rojo (E172). La película de recubrimiento para el comprimido de 24 mg de sacubitrilo y 26 mg de valsartán, y el comprimido de 97 mg de sacubitrilo y 103 mg de valsartán también contienen óxido de hierro negro (E172). La película de recubrimiento para el comprimido de 49 mg de sacubitrilo y 51 mg de valsartán contienen óxido de hierro amarillo (E172).

VYMADA es una marca comercial registrada de Novartis AG

Esta hoja de información para el paciente ha sido aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE. UU. Revisado: febrero de 2021

T2021-09