

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Neparvis 24 mg/26 mg comprimidos revestidos por película  
Neparvis 49 mg/51 mg comprimidos revestidos por película  
Neparvis 97 mg/103 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Neparvis 24 mg/26 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 24,3 mg de sacubitril e 25,7 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio de sacubitril valsartan).

### Neparvis 49 mg/51 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 48,6 mg de sacubitril e 51,4 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio de sacubitril valsartan).

### Neparvis 97 mg/103 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 97,2 mg de sacubitril e 102,8 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio de sacubitril valsartan).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película (comprimidos)

### Neparvis 24 mg/26 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película biconvexo, branco violeta, com os cantos biselados, sem ranhura, gravado com “NVR” numa face e “LZ” na outra face. Comprimidos de dimensão aproximada de 13,1 mm x 5,2 mm.

### Neparvis 49 mg/51 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película biconvexo, amarelo claro, com os cantos biselados, sem ranhura, gravado com “NVR” numa face e “L1” na outra face. Comprimidos de dimensão aproximada de 13,1 mm x 5,2 mm.

### Neparvis 97 mg/103 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película biconvexo, rosa claro, com os cantos biselados, sem ranhura, gravado com “NVR” numa face e “L11” na outra face. Comprimidos de dimensão aproximada de 15,1 mm x 6,0 mm.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

#### Insuficiência cardíaca em adultos

Neparvis está indicado em doentes adultos para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida (ver secção 5.1).

#### Insuficiência cardíaca pediátrica

Neparvis está indicado em crianças e adolescentes, com um ano de idade e mais velhos, para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com disfunção sistólica ventricular esquerda (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

##### Considerações gerais

Neparvis não deve ser coadministrado com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA) ou um antagonista dos recetores da angiotensina II (ARA). Não deve ser iniciado até 36 horas após a descontinuação da terapêutica com um inibidor da ECA, devido ao potencial risco de angioedema quando utilizado concomitantemente com um inibidor da ECA (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5).

O valsartan contido em Neparvis é mais biodisponível do que o valsartan de outras formulações em comprimidos comercializadas (ver secção 5.2).

Se for esquecida uma dose, o doente deve tomar a dose seguinte no horário agendado.

##### Insuficiência cardíaca em adultos

A dose inicial recomendada de Neparvis é um comprimido de 49 mg/51 mg duas vezes por dia, exceto nas situações descritas abaixo. A dose deve ser duplicada a cada 2-4 semanas até à dose que se pretende atingir de um comprimido de 97 mg/103 mg duas vezes por dia, de acordo com o tolerado pelo doente (ver secção 5.1).

Se os doentes apresentarem problemas de tolerabilidade (pressão arterial sistólica, PAS  $\leq 95$  mmHg, hipotensão sintomática, hipercaliemia, disfunção renal), é recomendado ajuste posológico da medicação concomitante, redução temporária da dose ou descontinuação de Neparvis (ver secção 4.4).

No estudo PARADIGM-HF, Neparvis foi administrado conjuntamente com outras terapêuticas para a insuficiência cardíaca, em vez de um inibidor da ECA ou outro ARA (ver secção 5.1). Existe uma experiência limitada em doentes que não se encontram atualmente a tomar um inibidor da ECA ou um ARA ou a tomar doses baixas destes medicamentos, portanto é recomendada uma dose inicial de 24 mg/26 mg duas vezes por dia e titulação lenta da dose (duplicação a cada 3-4 semanas) para estes doentes (ver "TITRATION" na secção 5.1).

O tratamento não deve ser iniciado em doentes com níveis de potássio sérico  $>5,4$  mmol/l ou com PAS  $<100$  mmHg (ver secção 4.4). Deve ser considerada uma dose inicial de 24 mg/26 mg duas vezes por dia para doentes com PAS  $\geq 100$  a 110 mmHg.

### Insuficiência cardíaca pediátrica

A Tabela 1 mostra a dose recomendada para os doentes pediátricos. A dose recomendada deve ser tomada por via oral, duas vezes por dia. A dose deve ser aumentada a cada 2-4 semanas até à dose alvo, conforme tolerado pelo doente.

Os comprimidos revestidos por película de Neparvis não são adequados para crianças que pesem menos de 40 kg. Para estes doentes, Neparvis está disponível em granulado.

**Tabela 1 Titulação de dose recomendada**

Peso do doente	A administrar duas vezes por dia			
	Metade da dose inicial *	Dose inicial	Dose intermédia	Dose alvo
Doentes pediátricos com menos de 40 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	1,6 mg/kg <sup>#</sup>	2,3 mg/kg <sup>#</sup>	3,1 mg/kg <sup>#</sup>
Doentes pediátricos com pelo menos 40 kg, menos de 50 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Doentes pediátricos com pelo menos 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

\* É recomendada metade da dose inicial em doentes que não tenham estado a tomar um inibidor da ECA ou um ARA ou tenham estado a tomar doses baixas destes medicamentos, doentes que tenham compromisso renal (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e doentes que tenham compromisso hepático moderado (ver populações especiais).

<sup>#</sup>0,8 mg/kg; 1,6 mg/kg; 2,3 mg/kg e 3,1 mg/kg referem-se à quantidade combinada de sacubitril e valsartan e devem ser administrados usando o granulado.

Em doentes que não estejam a tomar um inibidor da ECA ou um ARA, ou que estejam a tomar doses baixas destes medicamentos, é recomendada metade da dose inicial. Para doentes pediátricos com peso entre 40 kg e menos de 50 kg, recomenda-se uma dose inicial de 0,8 mg/kg duas vezes por dia (administrada na forma de granulado). Após a iniciação, a dose deve ser aumentada para a dose inicial padrão seguindo o esquema de titulação de dose recomendado na Tabela 1 e ajustada a cada 3-4 semanas.

Por exemplo, um doente pediátrico pesando 25 kg que não tenha tomado anteriormente um inibidor da ECA deve iniciar com metade da dose inicial padrão, o que corresponde a 20 mg (25 kg x 0,8 mg/kg) duas vezes por dia, administrada na forma de granulado. Após arredondamento para o número mais próximo de cápsulas completas, isto corresponde a 2 cápsulas de 6 mg/6 mg de sacubitril/valsartan, duas vezes por dia.

O tratamento não deve ser iniciado em doentes com níveis de potássio sérico >5,3 mmol/l ou com PAS <5º percentil para a idade do doente. Se os doentes apresentarem problemas de tolerabilidade (PAS <5º percentil para a idade do doente, hipotensão sintomática, hipercalemia, disfunção renal), recomenda-se o ajuste de medicações concomitantes, titular para redução de dose temporária ou a descontinuação de Neparvis (ver secção 4.4).

### Populações especiais

#### *Idosos*

A dose deve ser de acordo com a função renal do doente idoso.

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Deve ser considerada metade da dose inicial para doentes com compromisso renal moderado (TFGe 30-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Como a experiência clínica em doentes com compromisso renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) é muito limitada (ver secção 5.1), Neparvis deve ser utilizado com precaução e recomenda-se metade da dose inicial. Em doentes pediátricos com peso entre 40 kg e menos de 50 kg, recomenda-se uma dose inicial de 0,8 mg/kg duas vezes por dia (administrada na forma de granulado). Após a iniciação, a dose deve ser aumentada seguindo a titulação de dose recomendada a cada 2-4 semanas.

Não existe experiência em doentes com doença renal terminal e a utilização de Neparvis não é recomendada.

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste posológico quando se utilizar Neparvis em doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação Child-Pugh A).

A experiência clínica em doentes com compromisso hepático moderado (Classificação Child-Pugh B) ou com valores de aspartato transaminase (AST)/alanino transaminase (ALT) duas vezes superiores ao limite superior normal é limitada, Neparvis deve ser utilizado com precaução nestes doentes e recomenda-se metade da dose inicial (ver secções 4.2 e 5.2). Em doentes pediátricos com peso entre 40 kg e menos de 50 kg, recomenda-se uma dose inicial de 0,8 mg/kg duas vezes por dia (administrada na forma de granulado). Após a iniciação, a dose deve ser aumentada seguindo a titulação de dose recomendada a cada 2-4 semanas.

Neparvis está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave, cirrose biliar ou colestase (classificação Child-Pugh C) (ver secção 4.3).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Neparvis em crianças com idade inferior a 1 ano não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos na secção 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

#### Modo de administração

Via oral.

Neparvis pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Os comprimidos devem ser engolidos com um copo de água. Não é recomendado dividir ou esmagar os comprimidos.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Uso concomitante com inibidores da ECA (ver secções 4.4 e 4.5). Neparvis não deve ser administrado até 36 horas após a descontinuação da terapêutica com um inibidor da ECA.
- História conhecida de angioedema relacionada com a terapêutica com inibidor da ECA ou ARA (ver secção 4.4).
- Angioedema hereditário ou idiopático (ver secção 4.4).
- Uso concomitante com medicamentos contendo aliscireno em doentes com diabetes *mellitus* ou em doentes com compromisso renal (TFGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.4 e 4.5).
- Compromisso hepático grave, cirrose biliar e colestase (ver secção 4.2).
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.6).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

- A associação de sacubitril/valsartan com um inibidor da ECA é contraindicada devido ao aumento de risco de angioedema (ver secção 4.3). Sacubitril/valsartan não deve ser iniciado até 36 horas após a última dose da terapêutica com um inibidor da ECA. Se o tratamento com sacubitril/valsartan for interrompido, a terapêutica com um inibidor da ECA não deve ser iniciada até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.2, 4.3 e 4.5).
- A associação de sacubitril/valsartan com inibidores diretos da renina como o aliscireno não é recomendada (ver secção 4.5). A associação de sacubitril/valsartan com medicamentos contendo aliscireno é contraindicada em doentes com diabetes *mellitus* ou em doentes com compromisso renal (TFGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.3 e 4.5).
- Neparvis contém valsartan, e portanto não deve ser coadministrado com outro medicamento contendo ARA (ver secções 4.2 e 4.5).

##### Hipotensão

O tratamento não deve ser iniciado a não ser que a PAS seja  $\geq 100$  mmHg para doentes adultos ou  $\geq 5^{\circ}$  percentil de PAS para a idade dos doentes pediátricos. Doentes com PAS abaixo destes valores não foram estudados (ver secção 5.1). Durante os estudos clínicos foram notificados casos de hipotensão sintomática em doentes adultos tratados com sacubitril/valsartan (ver secção 4.8), especialmente em doentes  $\geq 65$  anos de idade, doentes com doença renal e doentes com PAS baixa (<112 mmHg). Quando se iniciar a terapêutica, ou durante o ajuste da dose com sacubitril/valsartan, a pressão arterial deve ser monitorizada por rotina. Se ocorrer hipotensão, recomenda-se redução temporária ou descontinuação de sacubitril/valsartan (ver secção 4.2). Deve ser considerado o ajuste posológico de diuréticos, anti hipertensores concomitantes e o tratamento de outras causas de hipotensão (p. ex. hipovolémia). É mais provável que ocorra hipotensão sintomática se o doente apresentar depleção do volume, p. ex. por terapêutica diurética, restrição dietética de sal ou vômitos. A depleção de volume e/ou de sódio deve ser corrigida antes do início do tratamento com sacubitril/valsartan, no entanto, tal ação corretiva deve ser cuidadosamente ponderada comparativamente ao risco de sobrecarga de volume.

##### Compromisso renal

A avaliação dos doentes com insuficiência cardíaca deve incluir sempre a avaliação da função renal. Os doentes com compromisso renal ligeiro e moderado têm maior risco de desenvolver hipotensão (ver secção 4.2). Existe experiência clínica muito limitada em doentes com compromisso renal grave (TFG estimada <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e estes doentes podem ter um maior risco de hipotensão (ver secção 4.2). Não existe experiência em doentes com doença renal terminal e a utilização de sacubitril/valsartan não é recomendada.

##### Agravamento da função renal

A utilização de sacubitril/valsartan pode ser associada com a diminuição da função renal. O risco pode ser ainda aumentado por desidratação ou uso concomitante de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) (ver secção 4.5). Deve ser considerado o ajuste posológico para uma dose inferior em doentes que desenvolvam uma diminuição da função renal clinicamente relevante.

## Hipercaliemia

O tratamento não deve ser iniciado se o nível de potássio sérico for  $>5,4$  mmol/l em doentes adultos e  $>5,3$  mmol/l em doentes pediátricos. A utilização de sacubitril/valsartan pode ser associada a um risco de hipercaliemia aumentado, porém pode também ocorrer hipocaliemia (ver secção 4.8). É recomendada a monitorização do potássio sérico, especialmente em doentes que apresentam fatores de risco tais como compromisso renal, diabetes *mellitus* ou hipoaldosteronismo ou que têm uma dieta rica em potássio (ver secção 4.2). Caso os doentes tenham hipercaliemia clinicamente significativa é recomendado ajuste da medicação concomitante, ou redução temporária da dose ou descontinuação. Se o nível de potássio sérico é  $>5,4$  mmol/l deve ser considerada a descontinuação.

## Angioedema

Tem sido notificado angioedema em doentes tratados com sacubitril/valsartan. Se ocorrer angioedema, sacubitril/valsartan deve ser imediatamente descontinuado e deve ser fornecida terapêutica e acompanhamento apropriados até à resolução completa e sustentada dos sinais e sintomas apresentados. Não deve ser administrado novamente. Nos casos de angioedema confirmado onde o edema esteve confinado à face e lábios, a condição foi geralmente resolvida sem tratamento, embora os anti-histamínicos tenham sido úteis no alívio dos sintomas.

Angioedema associado a um edema da laringe pode ser fatal. Quando houver envolvimento da língua, glote ou laringe com probabilidade de causar obstrução das vias aéreas, deve ser administrada imediatamente terapêutica apropriada, p. ex. solução de adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml), e/ou medidas necessárias para garantir a desobstrução das vias respiratórias.

Doentes com antecedentes de angioedema não foram estudados. Como poderão ter maior risco de angioedema, recomenda-se precaução se sacubitril/valsartan for utilizado nestes doentes. Sacubitril/valsartan está contra-indicado em doentes com história conhecida de angioedema relacionada com a terapêutica com um inibidor da ECA ou ARA, ou com angioedema hereditário ou idiopático (ver secção 4.3).

Doentes de raça negra tem suscetibilidade aumentada para desenvolver angioedema (ver secção 4.8).

Foi notificado angioedema intestinal em doentes tratados com antagonistas dos recetores da angiotensina II, incluindo valsartan (ver secção 4.8). Estes doentes apresentaram dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Os sintomas resolveram-se após a descontinuação dos antagonistas dos recetores da angiotensina II. Se for diagnosticado angioedema intestinal, sacubitril/valsartan deve ser descontinuado e iniciada monitorização apropriada até à resolução completa dos sintomas.

## Doentes com estenose da artéria renal

Sacubitril/valsartan pode aumentar a ureia sanguínea e os níveis de creatinina sérica em doentes com estenose da artéria renal bilateral ou unilateral. É necessária precaução em doentes com estenose da artéria renal e é recomendada a monitorização da função renal.

## Doentes com classificação funcional IV da New York Heart Association (NYHA)

Deve ter-se precaução quando se inicia sacubitril/valsartan em doentes com classificação funcional IV da NYHA devido à limitada experiência clínica nesta população.

### Peptídeo natriurético tipo B (BNP)

BNP não é um biomarcador adequado de insuficiência cardíaca em doentes tratados com sacubitril/valsartan porque é um substrato da neprilisina (ver secção 5.1).

### Doentes com compromisso hepático

A experiência clínica em doentes com compromisso hepático moderado (Classificação Child-Pugh B) ou com valores de AST/ALT duas vezes superiores ao limite superior normal é limitada. Nestes doentes, a exposição pode ser aumentada e a segurança não está estabelecida. Assim, recomenda-se precaução na utilização nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2). Sacubitril/valsartan está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave, cirrose biliar ou colestase (classificação Child-Pugh C) (ver secção 4.3).

### Doenças psiquiátricas

Eventos psiquiátricos, tais como alucinações, paranoia e alterações do sono, no contexto de eventos psicóticos, têm sido associados à utilização de sacubitril/valsartan. Se um doente sentir tais efeitos, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com sacubitril/valsartan.

### Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 97 mg/103 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Interações resultando numa contraindicação

#### *Inibidores da ECA*

O uso concomitante de sacubitril/valsartan com inibidores da ECA é contraindicado, por poder aumentar o risco de angioedema pela inibição concomitante da neprilisina (NEP) e da ECA. Sacubitril/valsartan não deve ser iniciado até 36 horas após a última dose da terapêutica com um inibidor da ECA. A terapêutica com um inibidor da ECA não deve ser iniciada até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.2 e 4.3).

#### *Aliscireno*

O uso concomitante de sacubitril/valsartan com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou em doentes com compromisso renal (TFGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secção 4.3). A associação de sacubitril/valsartan com inibidores diretos da renina, como aliscireno não é recomendada (ver secção 4.4). A associação de sacubitril/valsartan com aliscireno está potencialmente associada a uma maior frequência de reações adversas, tais como hipotensão, hipercalemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) (ver secções 4.3 e 4.4).

### Interações resultantes em utilização concomitante não recomendada

Sacubitril/valsartan contém valsartan, e portanto não deve ser coadministrado com outro medicamento contendo ARA (ver secção 4.4).

### Interações que requerem precauções

#### *Substratos OATP1B1 e OATP1B3, por ex.:estatinas*

Os dados *in vitro* indicam que o sacubitril inibe os transportadores OATP1B1 e OATP1B3. Neparvis pode, portanto, aumentar a exposição sistémica de substratos OATP1B1 e OATP1B3

como as estatinas. A coadministração de sacubitril/valsartan aumentou a  $C_{max}$  da atorvastatina e os seus metabolitos em até 2 vezes e a AUC em até 1,3 vezes. Recomenda-se precaução quando se coadministra sacubitril/valsartan com estatinas. Não foram observadas interações clinicamente relevantes quando sinvastatina e Neparvis foram coadministrados.

#### Inibidores PDE5 incluindo sildenafil

A adição de uma única dose de sildenafil a sacubitril/valsartan no estado estacionário em doentes com hipertensão foi associada a uma redução significativamente superior da pressão arterial comparativamente à administração de sacubitril/valsartan isoladamente. Portanto, recomenda-se precaução quando for iniciado sildenafil ou outro inibidor da PDE5 em doentes tratados com sacubitril/valsartan.

#### Potássio

O uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (triamtereno, amilorida), antagonistas mineralocorticoides (p. ex. espironolactona, eplerenona), suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos (tais como heparina) podem levar a aumentos do potássio sérico, e ao aumento da creatinina sérica. É recomendada a monitorização do potássio sérico se sacubitril/valsartan for coadministrado com estes fármacos (ver secção 4.4).

#### Fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2)

Em doentes idosos, doentes com depleção de volume (incluindo aqueles em terapêutica com diuréticos), ou doentes com a função renal comprometida, o uso concomitante de sacubitril/valsartan e AINE pode levar a um aumento do risco de agravamento da função renal. Portanto, é recomendada a monitorização da função renal ao iniciar ou modificar o tratamento em doentes tratados com sacubitril/valsartan que estão a tomar AINE concomitantemente (ver secção 4.4).

#### Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA ou antagonistas dos recetores da angiotensina II, incluindo sacubitril/valsartan. Portanto, esta associação não é recomendada. Caso a associação seja necessária, recomenda-se monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio. Se for utilizado também um diurético, o risco de toxicidade por lítio pode ser presumivelmente potenciado.

#### Furosemida

A coadministração de furosemida e sacubitril/valsartan não teve efeito sobre a farmacocinética de sacubitril/valsartan mas reduziu a  $C_{max}$  e AUC de furosemida em 50% e 28%, respetivamente. Embora não houvesse nenhuma mudança relevante no volume de urina, a excreção urinária de sódio foi reduzida às 4 horas e 24 horas após a coadministração. A dose média diária de furosemida não variou a partir dos valores iniciais até ao final do estudo PARADIGM-HF em doentes tratados com sacubitril/valsartan.

#### Nitratos, por ex.: nitroglicerina

Não houve interação entre sacubitril/valsartan e nitroglicerina administrada por via intravenosa no que diz respeito à redução da pressão arterial. A coadministração de nitroglicerina e sacubitril/valsartan foi associada com uma diferença entre tratamentos de 5 bpm na frequência cardíaca em comparação com a administração de nitroglicerina isolada. Pode ocorrer um efeito semelhante na frequência cardíaca quando sacubitril/valsartan é coadministrado com nitratos sublinguais ou transdérmicos. Em geral, não é necessário ajuste de dose.

#### Transportadores OATP e MRP2

O metabolito ativo do sacubitril (LBQ657) e o valsartan são substratos OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OAT3; valsartan é também um substrato MRP2. Assim, a coadministração de

sacubitril/valsartan com inibidores de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (por ex.: rifampicina, ciclosporina), OAT1 (por ex.: tenofovir, cidofovir) ou MRP2 (p. ex. ritonavir) podem aumentar a exposição sistêmica de LBQ657 ou valsartan. Deve ser tida precaução adequada quando se inicie ou termine o tratamento concomitante com estes medicamentos.

#### Metformina

A coadministração de sacubitril/valsartan com metformina reduziu a  $C_{max}$  e a AUC da metformina em 23%. A relevância clínica destes resultados é desconhecida. Portanto, quando se inicia a terapêutica com sacubitril/valsartan em doentes tratados com metformina, o estado clínico do doente deve ser avaliado.

#### Sem interação significativa

Não foi observada nenhuma interação clinicamente significativa quando sacubitril/valsartan foi coadministrado com digoxina, varfarina, hidroclorotiazida, amlodipina, omeprazol, carvedilol ou com a associação de levonorgestrel/etinil estradiol.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

A utilização de sacubitril/valsartan não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez e é contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.3).

#### Valsartan

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não tem sido conclusiva; no entanto, não pode ser excluído um pequeno aumento no risco. Ainda que não existam dados epidemiológicos controlados sobre o risco com ARA, podem existir riscos semelhantes para esta classe de medicamentos. A não ser que a terapêutica com ARA seja considerada essencial, as doentes a planear engravidar devem mudar para uma terapêutica antihipertensiva alternativa, que tenha um perfil de segurança estabelecido para utilização na gravidez. Quando se diagnostica gravidez, o tratamento com ARA deve ser imediatamente interrompido e, caso apropriado, iniciada terapêutica alternativa. A exposição a terapêutica com ARA durante os segundo e terceiro trimestres de gravidez é conhecida por induzir fetotoxicidade em humanos (função renal diminuída, oligohidrâmnios, retardamento da ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia).

Se a exposição a ARA tiver ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se verificação da função renal e crânio por ecografia. Os bebés cujas mães tomaram ARA devem ser cuidadosamente observados para sinais de hipotensão (ver secção 4.3).

#### Sacubitril

Não existem dados sobre a utilização de sacubitril em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

#### Sacubitril/valsartan

Não existem dados sobre a utilização de sacubitril/valsartan em mulheres grávidas. Estudos em animais com sacubitril/valsartan mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

#### Amamentação

Dados limitados mostram que o sacubitril e o seu metabolito ativo LBQ657 são excretados no leite humano em quantidades muito baixas, com uma dose relativa para o lactente estimada de 0,01% para o sacubitril e 0,46% para o metabolito ativo LBQ657 quando é administrada uma

dose de 24 mg/26 mg de sacubitril/valsartan, duas vezes por dia, a mulheres a amamentar. Nos mesmos dados, o valsartan estava abaixo do limite de detecção. Não existe informação suficiente sobre os efeitos de sacubitril/valsartan em recém-nascidos/lactentes. Devido ao risco potencial de reações adversas em recém-nascidos/lactentes, Neparvis não é recomendado em mulheres que estão a amamentar.

#### Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito de sacubitril/valsartan na fertilidade humana. Não foi demonstrado prejuízo da fertilidade em estudos em ratos machos e fêmeas (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de sacubitril/valsartan sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Ao conduzir veículos ou utilizar máquinas deverá ter em conta que podem ocorrer ocasionalmente tonturas ou fadiga.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas em adultos durante o tratamento com sacubitril/valsartan foram hipotensão (17,6%), hipercaliemia (11,6%) e compromisso renal (10,1%) (ver secção 4.4). Foi notificado angioedema em doentes tratados com sacubitril/valsartan (0,5%) (ver descrição de reações adversas seleccionadas).

##### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são classificadas em classes de sistemas de órgãos e depois por frequência, com as reações mais frequentes primeiro, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); muito raros ( $< 1/10\ 000$ ); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir

dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 2 Lista de reações adversas**

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Designação preferencial</b>	<b>Frequência</b>
<b>Afeções do sangue e sistema linfático</b>	Anemia	Frequentes
<b>Afeções do sistema imunitário</b>	Hipersensibilidade	Pouco frequentes
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	Hipercaliemia*	Muito frequentes
	Hipocaliemia	Frequentes
	Hipoglicemia	Frequentes
	Hiponatremia	Pouco frequentes
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	Alucinações**	Raros
	Alterações do sono	Raros
	Paranoia	Muito raros
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Tonturas	Frequentes
	Cefaleias	Frequentes
	Síncope	Frequentes
	Tonturas posturais	Pouco frequentes
	Mioclonia	Desconhecida
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	Vertigens	Frequentes
<b>Vasculopatias</b>	Hipotensão*	Muito frequentes
	Hipotensão ortostática	Frequentes
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Tosse	Frequentes
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Diarreia	Frequentes
	Náuseas	Frequentes
	Gastrite	Frequentes
	Angioedema intestinal	Muito raros
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Prurido	Pouco frequentes
	Erupção cutânea	Pouco frequentes
	Angioedema*	Pouco frequentes
<b>Doenças renais e urinárias</b>	Compromisso renal*	Muito frequentes
	Insuficiência renal (insuficiência renal, insuficiência renal aguda)	Frequentes
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Fadiga	Frequentes
	Astenia	Frequentes

\*Ver descrição de reações adversas selecionadas.

\*\*Incluindo alucinações auditivas e visuais

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### Angioedema

Angioedema tem sido relatado em doentes tratados com sacubitril/valsartan. No estudo PARADIGM-HF, foi relatado angioedema em 0,5% dos doentes tratados com sacubitril/valsartan, em comparação com 0,2% dos doentes tratados com enalapril. A maior incidência de angioedema foi observada em doentes de raça negra tratados com sacubitril/valsartan (2,4%) e enalapril (0,5%) (ver secção 4.4).

### Hipercaliemia e potássio sérico

No estudo PARADIGM-HF, foram notificadas hipercaliemia e concentrações de potássio séricas >5,4 mmol/l em 11,6% e 19,7% dos doentes tratados com sacubitril/valsartan e em 14,0% e 21,1% dos doentes tratados com enalapril, respetivamente.

### Pressão arterial

No estudo PARADIGM-HF, foram notificadas hipotensão e pressão arterial sistólica baixa clinicamente relevante (<90 mmHg e diminuição desde o valor inicial >20 mmHg) foram notificados em 17,6% e 4,76% dos doentes tratados com sacubitril/valsartan em comparação com 11,9% e 2,67% dos doentes tratados com enalapril, respetivamente.

### Compromisso renal

No estudo PARADIGM-HF, foi notificado compromisso renal em 10,1% dos doentes tratados com sacubitril/valsartan e em 11,5% dos doentes tratados com enalapril.

### População pediátrica

No estudo PANORAMA-HF, a segurança do sacubitril/valsartan foi avaliada num estudo aleatorizado, com controlo ativo, com a duração de 52 semanas de 375 doentes pediátricos com insuficiência cardíaca (IC), com idades entre 1 mês a <18 anos, comparativamente com enalapril. Os 215 doentes que transitaram para o estudo de extensão, aberto, de longo prazo (PANORAMA-HF OLE) foram tratados em mediana por 2,5 anos, até 4,5 anos. O perfil de segurança observado em ambos os estudos foi semelhante ao observado em doentes adultos. Os dados de segurança em doentes com idades entre 1 mês a <1 ano foram limitados.

Estão disponíveis dados de segurança em doentes pediátricos com compromisso hepático moderado ou compromisso renal moderado a grave.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Os dados disponíveis sobre a sobredosagem em humanos são limitados. Uma dose única de 583 mg sacubitril/617 mg valsartan e doses múltiplas de 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 dias) foram estudadas em voluntários adultos saudáveis e foram bem toleradas.

O sintoma mais provável de sobredosagem é a hipotensão devido aos efeitos de sacubitril/valsartan na redução da pressão arterial. Deve ser administrado tratamento sintomático.

É improvável que o medicamento seja removido por hemodiálise devido à elevada ligação às proteínas (ver secção 5.2).

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Modificadores do eixo renina angiotensina; antagonistas dos recetores da angiotensina II, outras associações, código ATC: C09DX04

#### Mecanismo de ação

Sacubitril/valsartan, sendo um inibidor da neprilisina e do recetor da angiotensina apresenta um mecanismo de ação inibindo simultaneamente a neprilisina (endopeptidase neutra; NEP) via LBQ657, o metabolito ativo do pró-farmaco sacubitril, e bloqueando o recetor da angiotensina II tipo-1 (AT1) via valsartan. Os benefícios cardiovasculares complementares de sacubitril/valsartan em doentes com insuficiência cardíaca são atribuídos ao aumento de péptidos que são degradados pela neprilisina, tais como péptidos natriuréticos (PN), pelo LBQ657 e pela inibição simultânea dos efeitos da angiotensina II pelo valsartan. Os PN exercem os seus efeitos por ativação dos recetores de membrana guanilil ciclase, resultando num aumento das concentrações do segundo mensageiro de guanosina monofosfato cíclico (cGMP), que podem resultar em vasodilatação, natriurese e diurese, aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal, inibição da libertação de renina e redução da atividade simpática, e efeitos anti-hipertroóficos e anti-fibróticos.

Valsartan inibe os efeitos cardiovasculares e renais prejudiciais da angiotensina II por bloqueio seletivo do recetor AT1, e inibe adicionalmente a libertação de aldosterona dependente da angiotensina II. Isto impede a ativação sustentada do sistema renina-angiotensina-aldosterona que resultaria em vasoconstrição, retenção de sódio renal e fluidos, ativação do crescimento e proliferação celulares, e subsequente remodelação cardiovascular.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Os efeitos farmacodinâmicos de sacubitril/valsartan foram avaliados após administrações de doses únicas e de doses múltiplas em indivíduos saudáveis e em doentes com insuficiência cardíaca, e são consistentes com a inibição simultânea da neprilisina e bloqueio do SRAA. Num estudo de 7 dias controlado por valsartan em doentes com fração de ejeção reduzida (IC-FER), a administração de sacubitril/valsartan resultou num aumento inicial na natriurese, cGMP urinária aumentada, e níveis diminuídos no plasma de péptido natriurético pró-auricular fração regional média (MR-proANP) e da porção N-terminal da pró-hormona do péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) comparativamente a valsartan. Num estudo de 21 dias em doentes com IC-FER, sacubitril/valsartan aumentou significativamente ANP e cGMP na urina e cGMP no plasma, e reduziu NT-proBNP no plasma, aldosterona e endotelina-1 comparativamente com os valores iniciais. O recetor AT1 foi também bloqueado como evidenciado pela atividade aumentada da renina no plasma e concentração de renina no plasma. No estudo PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan reduziu NT-proBNP no plasma e aumentou BNP no plasma e cGMP na urina comparativamente com enalapril. No estudo PANORAMA-HF, observou-se uma redução no NT-proBNP às semanas 4 e 12 para sacubitril/valsartan (40,2% e 49,8%) e enalapril (18,0% e 44,9%) comparado com os valores basais. Os níveis de NT-proBNP continuaram a diminuir durante a duração do estudo com uma redução de 65,1% para sacubitril/valsartan e 61,6% para enalapril à semana 52 comparado com os valores basais. BNP não é um biomarcador adequado de insuficiência cardíaca em doentes tratados com sacubitril/valsartan porque BNP é um substrato neprilisina (ver secção 4.4). NT-proBNP não é um substrato da neprilisina e portanto é um biomarcador mais adequado.

Num estudo QTc completo em voluntários saudáveis do sexo masculino, doses únicas de sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan e 583 mg sacubitril/617 mg valsartan não tiveram efeito na repolarização cardíaca.

A neprilisina é uma das múltiplas enzimas envolvidas na depuração da  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) do cérebro e do líquido cefalorraquidiano (LCR). A administração de sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan uma vez por dia durante duas semanas em voluntários saudáveis foi associada a um aumento de  $A\beta$ 1-38 no LCR comparativamente a placebo; não houve alterações nas concentrações de  $A\beta$ 1-40 e 1-42 no LCR. A relevância clínica destes dados não é conhecida (ver secção 5.3).

### Eficácia e segurança clínicas

As doses de 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg e 97 mg/103 mg são referidas nalgumas publicações como 50 mg, 100 mg ou 200 mg.

#### PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, o estudo principal de fase 3, foi um estudo multinacional, aleatorizado, em dupla ocultação de 8 442 doentes comparando sacubitril/valsartan a enalapril, ambos administrados em doentes adultos com insuficiência cardíaca crónica, classe NYHA II-IV e fração de ejeção reduzida (fração de ejeção ventricular esquerda [FEVE]  $\leq 40\%$ , alterada posteriormente para  $\leq 35\%$ ) em adição a outras terapêuticas para insuficiência cardíaca. O parâmetro de avaliação primário foi o composto de morte cardiovascular (CV) ou hospitalização por insuficiência cardíaca (IC). Os doentes com PAS  $< 100$  mmHg, compromisso renal grave (TFGe  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e compromisso hepático grave foram excluídos na triagem e, portanto, não estudados prospectivamente.

Antes da participação no estudo, os doentes estavam bem tratados com terapêutica padrão que incluía inibidores da ECA/ARA ( $> 99\%$ ), bloqueadores beta (94%), antagonistas mineralocorticoides (58%) e diuréticos (82%). A duração média do acompanhamento foi de 27 meses e os doentes foram tratados até 4,3 anos.

Os doentes tiveram que descontinuar a terapêutica com inibidores da ECA ou ARA e entrar num período sequencial em ocultação simples onde receberam tratamento com enalapril 10 mg duas vezes por dia, seguido de um tratamento em ocultação simples com sacubitril/valsartan 100 mg duas vezes por dia, aumentando para 200 mg duas vezes por dia (ver secção 4.8 para descontinuações durante este período). Estes doentes foram depois aleatorizados para o período do estudo em dupla ocultação, durante o qual receberam sacubitril/valsartan 200 mg ou enalapril 10 mg duas vezes por dia [sacubitril/valsartan (n=4 209); enalapril (n=4 233)].

A média de idade da população estudada foi de 64 anos e 19% tinham 75 anos ou mais. Na aleatorização, 70% dos doentes eram da classe NYHA II, 24% eram da classe III e 0,7% de classe IV. A FEVE média foi de 29% e houve 963 (11,4%) doentes com FEVE inicial  $> 35\%$  e  $\leq 40\%$ .

No grupo tratado com sacubitril/valsartan, 76% dos doentes permaneceram na dose que se pretendia atingir de 200 mg duas vezes por dia até ao fim do estudo (dose diária média de 375 mg). No grupo tratado com enalapril, 75% de doentes permaneceram na dose que se pretendia atingir de 10 mg duas vezes por dia até ao fim do estudo (dose diária média de 18,9 mg).

Sacubitril/valsartan foi superior a enalapril, reduzindo o risco de morte cardiovascular e hospitalizações para 21,8% comparativamente a 26,5% para doentes tratados com enalapril. As reduções absolutas de risco foram de 4,7% para o composto de morte CV ou hospitalização por IC, 3,1% para morte CV isolada e 2,8% para primeira HF hospitalização isolada. A redução do risco relativo foi 20% *versus* enalapril (ver Tabela 3). Este efeito foi observado cedo e manteve-se sustentado durante toda a duração do estudo (ver Figura 1). Ambos os componentes contribuem para a redução do risco. A morte súbita foi responsável por 45% das mortes

cardiovasculares e foi reduzida em 20% nos doentes tratados com sacubitril/valsartan comparativamente aos doentes tratados com enalapril (HR 0,80, p=0,0082). A falha no bombeamento foi responsável por 26% das mortes cardiovasculares e foi reduzida em 21% nos doentes tratados com sacubitril/valsartan comparativamente aos doentes tratados com enalapril (*hazard ratio* [HR] 0,79, p=0,0338).

Esta redução de risco foi observada de uma forma consistente em todos os subgrupos incluindo: género, idade, raça, geografia, classe NYHA (II/III), fração de ejeção, compromisso renal, história de diabetes ou hipertensão, terapêutica prévia para insuficiência cardíaca, e fibrilhação auricular.

Sacubitril/valsartan melhorou a sobrevivência com uma redução significativa em 2,8% na mortalidade por todas as causas (sacubitril/valsartan: 17%, enalapril 19,8%). A redução do risco relativo foi de 16% comparativamente a enalapril (ver Tabela 3).

**Tabela 3 Efeito do tratamento para o parâmetro de avaliação primário composto, seus componentes e mortalidade por todas as causas ao longo de um período de acompanhamento médio de 27 meses**

	<b>Sacubitril/valsartan</b> N=4 187 <sup>#</sup> n (%)	<b>Enalapril</b> N=4 212 <sup>#</sup> n (%)	<b>Hazard ratio</b> (95% IC)	<b>Redução do risco relativo</b>	<b>Valor p ***</b>
Parâmetro de avaliação primário composto por morte CV e hospitalizações por insuficiência cardíaca*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
<b>Parâmetro de avaliação primário composto por morte CV e hospitalizações por insuficiência cardíaca</b>					
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
<b>Parâmetro de avaliação secundário</b>					
Mortalidade por todas as causas	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

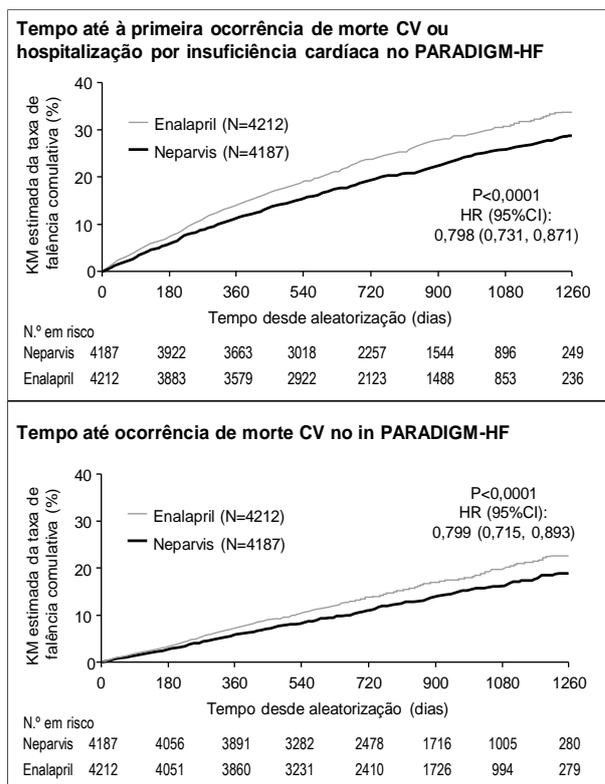
\*O parâmetro de avaliação primário foi definido como o tempo para o primeiro evento de morte CV ou hospitalização por IC.

\*\*Morte CV inclui todos os doentes que morreram até à data de *cut-off* independentemente das hospitalizações anteriores.

\*\*\*Valor p parcial

<sup>#</sup> Análise completa

**Figura 1 Curva Kaplan-Meier para o parâmetro de avaliação primário composto e componente morte CV**



### TITRATION

TITRATION foi um estudo de segurança e tolerabilidade de 12 semanas em 538 doentes com insuficiência cardíaca crónica (classe NYHA II–IV) e disfunção sistólica (fração de ejeção ventricular esquerda  $\leq 35\%$ ) sem terapêutica prévia com inibidores da ECA ou ARA ou em doses variáveis de inibidores da ECA ou ARA antes da entrada no estudo. Os doentes receberam uma dose inicial de sacubitril/valsartan de 50 mg duas vezes por dia e foram titulados com aumento de dose até 100 mg duas vezes por dia, e subsequentemente até à dose que se pretendia atingir de 200 mg duas vezes por dia, com regime terapêutico de 3 ou 6 semanas.

A maioria dos doentes que não tinha feito terapêutica prévia com inibidores da ECA ou ARA ou que tinha feito terapêutica com doses baixas (equivalente a  $< 10$  mg de enalapril/dia) foram capazes de alcançar e manter sacubitril/valsartan 200 mg quando titulada durante 6 semanas (84,8%) *versus* 3 semanas (73,6%). No geral, 76% dos doentes alcançaram e mantiveram a dose de sacubitril/valsartan que se pretendia atingir de 200 mg duas vezes por dia sem qualquer interrupção ou redução de dose durante 12 semanas.

### População pediátrica

#### PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, um estudo de fase 3, foi um estudo multinacional, aleatorizado, em dupla ocultação que comparou sacubitril/valsartan e enalapril em 375 doentes pediátricos com idades entre 1 mês a  $< 18$  anos com insuficiência cardíaca devida a disfunção sistólica ventricular esquerda sistémica (FEVE  $\leq 45\%$  ou fração de encurtamento  $\leq 22,5\%$ ). O objetivo primário foi determinar se sacubitril/valsartan foi superior a enalapril em doentes pediátricos com IC durante 52 semanas de duração de tratamento com base numa hierarquização global de parâmetros de avaliação. A hierarquização global dos parâmetros de avaliação primários foi derivada pela hierarquização dos doentes (pior-para-melhor resultado) com base em eventos clínicos tais como morte, início de suporte de vida mecânico, elegibilidade para transplante cardíaco,

agravamento da IC, medidas de capacidade funcional (*scores* NYHA/ROSS), e sintomas de IC reportados pelos doentes (*Patient Global Impression Scale* [PGIS]). Doentes com ventrículos direitos sistêmicos ou ventrículos únicos e doentes com cardiomiopatia restritiva ou hipertrófica foram excluídos do estudo. A dose de manutenção alvo de sacubitril/valsartan foi 2,3 mg/kg duas vezes por dia em doentes pediátricos com idades entre 1 mês a <1 ano e 3,1 mg/kg duas vezes por dia em doentes com idades entre 1 a <18 anos, com uma dose máxima de 200 mg duas vezes por dia. A dose de manutenção alvo de enalapril foi 0,15 mg/kg duas vezes por dia em doentes pediátricos com idades entre 1 mês a <1 ano e 0,2 mg/kg duas vezes por dia em doentes com idades entre 1 a <18 anos, com uma dose máxima de 10 mg duas vezes por dia.

No estudo, 9 doentes tinham idades entre 1 mês a <1 ano, 61 doentes tinham idades entre 1 ano a <2 anos, 85 doentes tinham idades entre 2 a <6 anos e 220 doentes tinham idades entre 6 a <18 anos. Na *baseline*, 15,7% dos doentes eram classe I NYHA/ROSS, 69,3% eram classe II, 14,4% eram classe III e 0,5% eram classe IV. A FEVE média foi 32%. As causas subjacentes de insuficiência cardíaca mais comuns foram relacionadas com cardiomiopatia (63,5%). Antes da participação no estudo, os doentes eram tratados mais comumente com inibidores da ECA/ARA (93%), beta-bloqueantes (70%), antagonistas da aldosterona (70%), e diuréticos (84%).

A probabilidade de Mann-Whitney para a hierarquização global do objetivo foi 0,907 (95% IC 0,72; 1,14), numericamente favorável ao sacubitril/valsartan (ver Tabela 4). O sacubitril/valsartan e o enalapril mostraram melhorias clinicamente relevantes comparáveis nos objetivos secundários de classe NYHA/ROSS e alteração do *score* PGIS em comparação com a *baseline*. À semana 52, as alterações da classe funcional NYHA/ROSS desde a *baseline* foram: melhoria em 37,7% e 34,0%; inalteradas em 50,6% e 56,6%; agravamento em 11,7% e 9,4% dos doentes para sacubitril/valsartan e enalapril, respetivamente. Do mesmo modo, as alterações do *score* PGIS desde a *baseline* foram: melhoria em 35,5% e 34,8%; inalteradas em 48,0% e 47,5%; agravamento em 16,5% e 17,7% dos doentes para sacubitril/valsartan e enalapril, respetivamente. O NT-proBNP foi substancialmente reduzido desde a *baseline* em ambos os grupos de tratamento. A magnitude da redução do NT-proBNP com Neparvis foi semelhante à observada em doentes adultos com insuficiência cardíaca no estudo PARADIGM-HF. Uma vez que o sacubitril/valsartan melhorou os resultados e reduziu o NT-proBNP no estudo PARADIGM-HF, as reduções no NT-proBNP conjugadas com as melhorias sintomáticas e funcionais desde a *baseline* observadas no estudo PANORAMA-HF foram consideradas como base razoável para inferir benefícios clínicos em doentes pediátricos com insuficiência cardíaca. Existiram muito poucos doentes com idade inferior a 1 ano para avaliar a eficácia de sacubitril/valsartan neste grupo etário.

**Tabela 4 Efeito do tratamento para o objetivo primário de estratificação global no estudo PANORAMA-HF**

	<b>Sacubitril/valsartan N=187</b>	<b>Enalapril N=188</b>	<b>Efeito do tratamento</b>
<b>Objetivo primário de hierarquização global</b>	Probabilidade de resultado favorável (%) <sup>*</sup>	Probabilidade de resultado favorável (%) <sup>*</sup>	Probabilidades <sup>**</sup> (95% IC)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

<sup>\*</sup>A probabilidade de resultado favorável ou probabilidade de Mann-Whitney (MWP) para o tratamento administrado foi estimada com base na percentagem de ganhos em comparações emparelhadas do *score* de hierarquização global entre doentes tratados com sacubitril/valsartan *versus* doentes tratados com enalapril (cada *score* mais elevado conta como um ganho e um *score* igual conta como metade de ganho).

<sup>\*\*</sup>As probabilidades de Mann-Whitney foram calculadas como a MWP estimada para enalapril dividida pela MWP estimada para sacubitril/valsartan, com probabilidades <1 em favor de sacubitril/valsartan e >1 em favor de enalapril.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

O valsartan contido em sacubitril/valsartan é mais biodisponível do que o valsartan em outras formulações de comprimidos comercializadas; 26 mg, 51 mg e 103 mg de valsartan em sacubitril/valsartan é equivalente a 40 mg, 80 mg e 160 mg de valsartan em outras formulações de comprimidos comercializados, respetivamente.

### População adulta

#### Absorção

Após a administração oral, sacubitril/valsartan dissocia-se em valsartan e no profármaco sacubitril. Sacubitril é posteriormente metabolizado no metabolito ativo LBQ657. Estes atingem as concentrações pico em 2 horas, 1 hora, e 2 horas, respetivamente. A biodisponibilidade oral absoluta de sacubitril e valsartan é estimada em mais do que 60% e 23%, respetivamente.

Após duas doses diárias de sacubitril/valsartan, os níveis de estado estacionário de sacubitril, LBQ657 e valsartan são alcançados em três dias. No estado estacionário, sacubitril e valsartan não acumulam significativamente, enquanto LBQ657 acumula 1,6 vezes. A administração com alimentos não tem impacto clinicamente significativo nas exposições sistémicas de sacubitril, LBQ657 e valsartan. Sacubitril/valsartan pode ser tomado com ou sem alimentos.

#### Distribuição

Sacubitril, LBQ657 e valsartan ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas (94-97%). Com base na comparação das exposições de plasma e LCR, LBQ657 atravessa a barreira hematoencefálica até uma extensão limitada (0,28%). O volume de distribuição aparente médio de valsartan e sacubitril foi de 75 litros a 103 litros, respetivamente.

#### Biotransformação

Sacubitril é facilmente convertido em LBQ657 por carboxilesterases 1b e 1c; LBQ657 não é posteriormente metabolizado numa extensão significativa. Valsartan é minimamente metabolizado, pois apenas cerca de 20% da dose é recuperada como metabolitos. Um metabolito hidroxil de valsartan foi identificado no plasma a baixas concentrações (<10%).

Pelo metabolismo mediado por enzimas CYP450 de sacubitril e valsartan ser mínimo, a coadministração de medicamentos metabolizados pelas enzimas CYP450 não é expectável que impacte a farmacocinética.

Os estudos de metabolização *in vitro* indicam que o potencial para interações medicamentosas relacionadas com o CYP450 é reduzido, visto que a metabolização de sacubitril/valsartan pelas enzimas do complexo CYP450 é limitada. Sacubitril/valsartan não induz ou inibe as enzimas do complexo CYP450.

#### Eliminação

Após administração oral, 52-68% de sacubitril (primeiramente como LBQ657) e ~13% de valsartan e seus metabolitos são excretados na urina; 37-48% de sacubitril (primeiramente como LBQ657) e 86% de valsartan e seus metabolitos são excretados nas fezes.

Sacubitril, LBQ657 e valsartan são eliminados do plasma com uma semivida de eliminação ( $T_{1/2}$ ) de aproximadamente 1,43 horas, 11,48 horas, e 9,90 horas, respetivamente.

#### Linearidade/não linearidade

A farmacocinética de sacubitril, LBQ657 e valsartan foram aproximadamente lineares nos intervalos de dose testados de sacubitril/valsartan de 24 mg sacubitril/26 mg valsartan a 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

## Populações especiais

### Idosos

A exposição a LBQ657 e valsartan é aumentada em indivíduos com idade superior a 65 anos em 42% e 30%, respetivamente comparativamente a indivíduos jovens.

### Compromisso renal

Observou-se uma correlação entre a função renal e a exposição sistémica a LBQ657 em doentes com compromisso renal ligeiro a grave. A exposição de LBQ657 em doentes com compromisso renal moderado ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) e grave ( $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{TFGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) foi 1,4 vezes e 2,2 vezes superior em comparação com doentes com compromisso renal ligeiro ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{TFGe} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), o maior grupo de doentes incluídos no PARADIGM-HF. A exposição do valsartan foi semelhante em doentes com compromisso renal moderado e grave, em comparação com os doentes com compromisso renal ligeiro. Não foram realizados estudos em doentes submetidos a diálise. Contudo, LBQ657 e valsartan ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas, e assim, é pouco provável que sejam efetivamente removidos por diálise.

### Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, a exposição de sacubitril aumentou em 1,5 e 3,4 vezes, LBQ657 aumentou em 1,5 e 1,9 vezes, e valsartan aumentou em 1,2 vezes e 2,1 vezes, respetivamente, comparativamente a indivíduos saudáveis correspondentes. No entanto, em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, a exposição de concentrações livres de LBQ657 aumentou 1,47 e 3,08 vezes, respetivamente, e a exposição de concentrações livres de valsartan aumentou 1,09 vezes e 2,20 vezes, respetivamente, em comparação com indivíduos saudáveis correspondentes. Sacubitril/valsartan não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave, cirrose biliar ou colestase (ver seções 4.3 e 4.4).

### Efeito de género

A farmacocinética de sacubitril/valsartan (sacubitril, LBQ657 e valsartan) é similar entre indivíduos do sexo masculino ou feminino.

## População pediátrica

A farmacocinética do sacubitril/valsartan foi avaliada em doentes pediátricos, com idades desde 1 mês até <1 ano e 1 ano a <18 anos, com insuficiência cardíaca, e determinou que o perfil farmacocinético do sacubitril/valsartan em doentes pediátricos e adultos é semelhante.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos (incluindo estudos com sacubitril e valsartan e/ou sacubitril/valsartan) não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e fertilidade.

### Fertilidade, reprodução e desenvolvimento

O tratamento com sacubitril/valsartan durante a organogénese resultou num aumento da letalidade embriofetal em ratos em doses  $\geq 49 \text{ mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/dia}$  ( $\leq 0,72$  vezes a dose máxima recomendada em humanos [DMRH] com base na AUC) em ratos em doses  $\geq 4,9 \text{ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dia}$  (2 vezes e 0,03 vezes a DMRH com base na AUC de valsartan e LBQ657, respetivamente). É teratogénico com base numa baixa incidência de hidrocefalia fetal, associada a doses maternas tóxicas, observada em coelhos com uma dose de sacubitril/valsartan de  $\geq 4,9 \text{ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dia}$ . Foram observadas anomalias cardiovasculares (principalmente cardiomegalia) em fetos de coelhos com uma dose não tóxica

a nível materno (1,46 mg sacubitril/1,54 mg valsartan/kg/ dia). Foi observado um ligeiro aumento em duas alterações do esqueleto fetal (deformação estérnebra, ossificação bipartida estérnebra) em coelhos com uma dose de sacubitril/valsartan de 4,9 mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dia. Os efeitos adversos embriofetais de sacubitril/valsartan são atribuídos à atividade antagonista do recetor da angiotensina (ver secção 4.6).

O tratamento com sacubitril durante a organogénese resultou em letalidade embrionária e fetal e toxicidade embrionária e fetal (diminuição do peso corporal do feto e malformações do esqueleto) em coelhos em doses associadas a toxicidade materna (500 mg/kg/dia; 5,7 vezes a DMRH com base na AUC de LBQ657). Foi observado um atraso ligeiro generalizado na ossificação com doses >50 mg/kg/dia. Este achado não é considerado negativo. Não foi observada evidência de toxicidade embrionária e fetal ou teratogenicidade em ratos tratados com sacubitril. O nível de efeito adverso não observado (NOAEL) embrionário e fetal para sacubitril foi, pelo menos, 750 mg/kg/dia em ratos e 200 mg/kg/dia, em coelhos (2,2 vezes o MRHD com base na AUC de LBQ657).

Estudos de desenvolvimento pré e pós natal em ratos com sacubitril em doses elevadas até 750 mg/kg/dia (2,2 vezes a DMRH com base na AUC) e valsartan em doses até 600 mg/kg/dia (0,86 vezes a DMRH com base na AUC) indicam que o tratamento com sacubitril/valsartan durante a organogénese, gestação e amamentação pode afetar o desenvolvimento e a sobrevivência.

#### Outros resultados pré-clínicos

##### Sacubitril/valsartan

Os efeitos de sacubitril/valsartan nas concentrações  $\beta$ -amiloide no LCR e tecido cerebral foram avaliados em macacos cinomolgos jovens (2-4 anos de idade) tratados com sacubitril/valsartan (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg/dia) durante duas semanas. Neste estudo, a depuração de  $A\beta$  do LCR em macacos cinomolgos foi reduzida, aumentando os níveis de  $A\beta_{1-40}$ , 1-42 4 1-38 no LCR; não houve um aumento correspondente dos níveis de  $A\beta$  no cérebro. Não foram observados aumentos de  $A\beta_{1-40}$  e 1-42 no LCR num estudo de duas semanas em voluntários saudáveis em humanos (ver secção 5.1). Adicionalmente, num estudo toxicológico em macacos cinomolgos tratados com sacubitril/valsartan 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg/dia durante 39 semanas, não houve evidência de presença de placas amiloides no cérebro. O teor de amiloide não foi, no entanto, medido quantitativamente neste estudo.

##### Sacubitril

Em ratos jovens tratados com sacubitril (7 a 70 dias pós-natal), houve uma redução no desenvolvimento de massa óssea e alongamento ósseo relacionados com a idade em aproximadamente 2 vezes a exposição AUC ao metabolito ativo de sacubitril, LBQ657, com base na dose clínica pediátrica de 3,1 mg/kg de sacubitril/valsartan duas vezes por dia. O mecanismo para estes achados em ratos juvenis, e consequentemente, a relevância para a população pediátrica humana, é desconhecida. Um estudo em ratos adultos demonstrou apenas um efeito inibitório transitório mínimo sobre a densidade mineral óssea, mas não em quaisquer outros parâmetros relevantes para o crescimento ósseo, sugerindo que não houve efeito relevante do sacubitril no osso em populações adultas de doentes em condições normais. No entanto, uma interferência ligeira e transitória de sacubitril com a fase inicial de cicatrização de fratura em adultos não pode ser excluída. Os dados clínicos em doentes pediátricos (estudo PANORAMA-HF) não mostraram evidência de que sacubitril/valsartan tenha um impacto no peso corporal, altura, perímetro cefálico e taxa de fratura. A densidade óssea não foi medida neste estudo. Os dados de longo prazo em doentes pediátricos (PANORAMA-HF OLE) não mostraram evidência de efeitos adversos do sacubitril/valsartan no crescimento (ósseo) ou taxas de fratura.

### Valsartan

Em ratos jovens tratados com valsartan (7 e 70 dias pós-natal), doses tão baixas como 1 mg/kg/dia produziram alterações renais irreversíveis persistentes consistindo de nefropatia tubular (por vezes acompanhada de necrose epitelial tubular) e dilatação pélvica. Estas alterações renais representam um efeito farmacológico exagerado esperado de inibidores da ECA e antagonistas tipo-1 da angiotensina II; tais efeitos são observados quando os ratos são tratados durante os primeiros 13 dias de vida. Este período coincide com 36 semanas de gestação em seres humanos, que ocasionalmente se pode estender até 44 semanas após a concepção em humanos. A maturação da função renal é um processo que decorre no primeiro ano de vida nos humanos. Consequentemente, a relevância clínica em doentes pediátricos com menos de 1 ano de idade não pode ser excluída, enquanto os dados pré-clínicos não indicam uma preocupação de segurança para doentes pediátricos com mais de 1 ano de idade.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina  
Hidroxipropilcelulose de baixa substituição  
Crospovidona, tipo A  
Estearato de magnésio  
Talco  
Sílica coloidal anidra

#### Revestimento

##### *Neparvis 24 mg/26 mg comprimidos revestidos por película*

Hipromelose, tipo de substituição 2910 (3mPa s)  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol (4000)  
Talco  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro preto (E172)

##### *Neparvis 49 mg/51 mg comprimidos revestidos por película*

Hipromelose, tipo de substituição 2910 (3mPa s)  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol (4000)  
Talco  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)

##### *Neparvis 97 mg/103 mg comprimidos revestidos por película*

Hipromelose, tipo de substituição 2910 (3mPa s)  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol (4000)  
Talco  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro preto (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters PVC/PVDC.

### Neparvis 24 mg/26 mg comprimidos revestidos por película

Tamanho das embalagens: 14, 20, 28 ou 56 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 196 (7 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película.

### Neparvis 49 mg/51 mg comprimidos revestidos por película

Tamanho das embalagens: 14, 20, 28 ou 56 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 168 (3 embalagens de 56) ou 196 (7 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película.

### Neparvis 97 mg/103 mg comprimidos revestidos por película

Tamanho das embalagens: 14, 20, 28 ou 56 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 168 (3 embalagens de 56) ou 196 (7 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Neparvis 24 mg/26 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/16/1103/001  
EU/1/16/1103/008-010  
EU/1/16/1103/017

Neparvis 49 mg/51 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/16/1103/002-004  
EU/1/16/1103/011-013

Neparvis 97 mg/103 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/16/1103/005-007  
EU/1/16/1103/014-016

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 26 de maio de 2016  
Data da última renovação: 11 de fevereiro de 2021

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Neparvis 6 mg/6 mg granulado em cápsulas para abrir  
Neparvis 15 mg/16 mg granulado em cápsulas para abrir

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Neparvis 6 mg/6 mg granulado em cápsulas para abrir

Cada cápsula contém quatro grânulos equivalentes a 6,1 mg de sacubitril e 6,4 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio de sacubitril valsartan).

Neparvis 15 mg/16 mg granulado em cápsulas para abrir

Cada cápsula contém dez grânulos equivalentes a 15,18 mg de sacubitril e 16,07 mg de valsartan (como complexo de sal de sódio de sacubitril valsartan).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Granulado em cápsulas para abrir (granulado em cápsula)

Os grânulos são de cor branca a ligeiramente amarelos e de forma redonda, biconvexos, com aproximadamente 2 mm de diâmetro. São fornecidos numa cápsula dura que deve ser aberta antes da administração.

Neparvis 6 mg/6 mg granulado em cápsulas para abrir

A cápsula tem uma tampa de cor branca, marcada com “04” a vermelho e um corpo transparente, marcado “NVR” a vermelho. Está impressa uma seta no corpo e na tampa da cápsula.

Neparvis 15 mg/16 mg granulado em cápsulas para abrir

A cápsula tem uma tampa de cor amarela, marcada com “10” a vermelho e um corpo transparente, marcado “NVR” a vermelho. Está impressa uma seta no corpo e na tampa da cápsula.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Insuficiência cardíaca pediátrica

Neparvis está indicado em crianças e adolescentes, com um ano de idade e mais velhos, para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com disfunção sistólica ventricular esquerda (ver secção 5.1).

## 4.2 Posologia e modo de administração

### Posologia

#### Considerações gerais

Neparvis não deve ser coadministrado com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA) ou um antagonista dos recetores da angiotensina II (ARA). Não deve ser iniciado até 36 horas após a descontinuação da terapêutica com um inibidor da ECA, devido ao potencial risco de angioedema quando utilizado concomitantemente com um inibidor da ECA (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5).

O valsartan contido em Neparvis é mais biodisponível do que o valsartan de outras formulações em comprimidos (ver secção 5.2).

Se for esquecida uma dose, o doente deve tomar a dose seguinte no horário agendado.

#### Insuficiência cardíaca pediátrica

A Tabela 1 mostra a dose recomendada para os doentes pediátricos. A dose recomendada deve ser tomada por via oral, duas vezes por dia. A dose deve ser aumentada a cada 2-4 semanas até à dose alvo, conforme tolerado pelo doente.

A dose mais baixa recomendada é 6 mg/6 mg. As doses podem ser arredondadas para cima ou para baixo para a combinação mais próxima de cápsulas completas de 6 mg/6 mg e/ou 15 mg/16 mg. Quando se arredonda a dose para cima ou para baixo durante a fase de titulação, deve-se ter em consideração o aumento progressivo até à dose alvo.

Para doentes que pesem mais de 40 kg, pode ser usado Neparvis comprimidos revestidos por película.

**Tabela 1 Titulação de dose recomendada**

Peso do doente	A administrar duas vezes por dia			
	Metade da dose inicial *	Dose inicial	Dose intermédia	Dose alvo
Doentes pediátricos com menos de 40 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	1,6 mg/kg <sup>#</sup>	2,3 mg/kg <sup>#</sup>	3,1 mg/kg <sup>#</sup>
Doentes pediátricos com pelo menos 40 kg, menos de 50 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Doentes pediátricos com pelo menos 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

\* É recomendada metade da dose inicial em doentes que não tenham estado a tomar um inibidor da ECA ou um ARA ou tenham estado a tomar doses baixas destes medicamentos, doentes que tenham compromisso renal (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e doentes que tenham compromisso hepático moderado (ver populações especiais).

<sup>#</sup>0,8 mg/kg; 1,6 mg/kg; 2,3 mg/kg e 3,1 mg/kg referem-se à quantidade combinada de sacubitril/valsartan e devem ser administrados usando os grânulos revestidos por película.

Em doentes que não estejam a tomar um inibidor da ECA ou um ARA, ou que estejam a tomar doses baixas destes medicamentos, é recomendada metade da dose inicial. Para doentes pediátricos com peso entre 40 kg e menos de 50 kg, recomenda-se uma dose inicial de 0,8 mg/kg duas vezes por dia (administrada na forma de granulado). Após a iniciação, a dose deve ser aumentada para a dose inicial padrão seguindo o esquema de titulação de dose recomendado na Tabela 1 e ajustada a cada 3-4 semanas.

Por exemplo, um doente pediátrico pesando 25 kg que não tenha tomado anteriormente um inibidor da ECA deve iniciar com metade da dose inicial padrão, o que corresponde a 20 mg (25 kg x 0,8 mg/kg) duas vezes por dia, administrada na forma de granulado. Após arredondamento para o número mais próximo de cápsulas completas, isto corresponde a 2 cápsulas de 6 mg/6 mg de sacubitril/valsartan, duas vezes por dia.

O tratamento não deve ser iniciado em doentes com níveis de potássio sérico >5,3 mmol/l ou com pressão arterial sistólica (PAS) <5º percentil para a idade do doente. Se os doentes apresentarem problemas de tolerabilidade (PAS <5º percentil para a idade do doente, hipotensão sintomática, hipercalemia, disfunção renal), recomenda-se o ajuste de medicações concomitantes, titular para redução de dose temporária ou a descontinuação de Neparvis (ver secção 4.4).

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Deve ser considerada metade da dose inicial para doentes com compromisso renal moderado (TFGe 30-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Como a experiência clínica em doentes com compromisso renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) é muito limitada (ver secção 5.1), Neparvis deve ser utilizado com precaução e recomenda-se metade da dose inicial. Em doentes pediátricos com peso entre 40 kg e menos de 50 kg, recomenda-se uma dose inicial de 0,8 mg/kg duas vezes por dia. Após a iniciação, a dose deve ser aumentada seguindo a titulação de dose recomendada a cada 2-4 semanas.

Não existe experiência em doentes com doença renal terminal e a utilização de Neparvis não é recomendada.

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste posológico quando se utilizar Neparvis em doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação Child-Pugh A).

A experiência clínica em doentes com compromisso hepático moderado (Classificação Child-Pugh B) ou com valores de aspartato transaminase (AST)/ alanino transaminase (ALT) duas vezes superiores ao limite superior normal é limitada, Neparvis deve ser utilizado com precaução nestes doentes e recomenda-se metade da dose inicial (ver secções 4.2 e 5.2). Em doentes pediátricos com peso entre 40 kg e menos de 50 kg, recomenda-se uma dose inicial de 0,8 mg/kg duas vezes por dia. Após a iniciação, a dose deve ser aumentada seguindo a titulação de dose recomendada a cada 2-4 semanas.

Neparvis está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave, cirrose biliar ou colestase (classificação Child-Pugh C) (ver seção 4.3).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Neparvis em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos na secção 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

### Modo de administração

Via oral.

Neparvis granulado é administrado abrindo a cápsula e dispersando o conteúdo numa pequena quantidade de comida mole (1 a 2 colheres de chá). A comida contendo o granulado deve ser

consumida imediatamente. Os doentes podem receber quer as cápsulas de 6 mg/6 mg (tampa branca) ou 15 mg/16 mg (tampa amarela) ou ambas para atingir a dose requerida (ver secção 6.6). A cápsula não deve ser engolida. As cápsulas vazias devem ser eliminadas após a utilização e não devem ser engolidas.

### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Uso concomitante com inibidores da ECA (ver secções 4.4 e 4.5). Neparvis não deve ser administrado até 36 horas após a descontinuação da terapêutica com um inibidor da ECA.
- História conhecida de angioedema relacionada com a terapêutica com inibidor da ECA ou ARA (ver secção 4.4).
- Angioedema hereditário ou idiopático (ver secção 4.4).
- Uso concomitante com medicamentos contendo aliscireno em doentes com diabetes *mellitus* ou em doentes com compromisso renal (TFGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.4 e 4.5).
- Compromisso hepático grave, cirrose biliar e colestase (ver secção 4.2).
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.6).

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

- A associação de sacubitril/valsartan com um inibidor da ECA é contraindicada devido ao aumento de risco de angioedema (ver secção 4.3). Sacubitril/valsartan não deve ser iniciado até 36 horas após a última dose da terapêutica com um inibidor da ECA. Se o tratamento com sacubitril/valsartan for interrompido, a terapêutica com um inibidor da ECA não deve ser iniciada até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.2, 4.3 e 4.5).
- A associação de sacubitril/valsartan com inibidores diretos da renina como o aliscireno não é recomendada (ver secção 4.5). A associação de sacubitril/valsartan com medicamentos contendo aliscireno é contraindicada em doentes com diabetes *mellitus* ou em doentes com compromisso renal (TFGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.3 e 4.5).
- Neparvis contém valsartan, e portanto não deve ser coadministrado com outro medicamento contendo ARA (ver secções 4.2 e 4.5).

#### Hipotensão

O tratamento não deve ser iniciado a não ser que a PAS seja  $\geq 100$  mmHg para doentes adultos ou  $\geq 5^{\circ}$  percentil de PAS para a idade dos doentes pediátricos. Doentes com PAS abaixo destes valores não foram estudados (ver secção 5.1). Durante os estudos clínicos foram notificados casos de hipotensão sintomática em doentes adultos tratados com sacubitril/valsartan (ver secção 4.8), especialmente em doentes  $\geq 65$  anos de idade, doentes com doença renal e doentes com PAS baixa (<112 mmHg). Quando se iniciar a terapêutica, ou durante o ajuste da dose com sacubitril/valsartan, a pressão arterial deve ser monitorizada por rotina. Se ocorrer hipotensão, recomenda-se redução temporária ou descontinuação de sacubitril/valsartan (ver secção 4.2). Deve ser considerado o ajuste posológico de diuréticos, anti hipertensores concomitantes e o tratamento de outras causas de hipotensão (p. ex. hipovolémia). É mais provável que ocorra hipotensão sintomática se o doente apresentar depleção do volume, p. ex. por terapêutica diurética, restrição dietética de sal ou vômitos. A depleção de volume e/ou de sódio deve ser

corrigida antes do início do tratamento com sacubitril/valsartan, no entanto, tal ação corretiva deve ser cuidadosamente ponderada comparativamente ao risco de sobrecarga de volume.

### Compromisso renal

A avaliação dos doentes com insuficiência cardíaca deve incluir sempre a avaliação da função renal. Os doentes com compromisso renal ligeiro e moderado têm maior risco de desenvolver hipotensão (ver secção 4.2). Existe experiência clínica muito limitada em doentes com compromisso renal grave (TFG estimada  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e estes doentes podem ter um maior risco de hipotensão (ver secção 4.2). Não existe experiência em doentes com doença renal terminal e a utilização de sacubitril/valsartan não é recomendada.

### Agravamento da função renal

A utilização de sacubitril/valsartan pode ser associada com a diminuição da função renal. O risco pode ser ainda aumentado por desidratação ou uso concomitante de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) (ver secção 4.5). Deve ser considerado o ajuste posológico para uma dose inferior em doentes que desenvolvam uma diminuição da função renal clinicamente relevante.

### Hipercalemia

O tratamento não deve ser iniciado se o nível de potássio sérico for  $>5,4$  mmol/l em doentes adultos e  $>5,3$  mmol/l em doentes pediátricos. A utilização de sacubitril/valsartan pode ser associada a um risco de hipercalemia aumentado, porém pode também ocorrer hipocaliemia (ver secção 4.8). É recomendada a monitorização do potássio sérico, especialmente em doentes que apresentam fatores de risco tais como compromisso renal, diabetes *mellitus* ou hipoadosteronismo ou que têm uma dieta rica em potássio (ver secção 4.2). Caso os doentes tenham hipercalemia clinicamente significativa é recomendado ajuste da medicação concomitante, ou redução temporária da dose ou descontinuação. Se o nível de potássio sérico é  $>5,4$  mmol/l deve ser considerada a descontinuação.

### Angioedema

Tem sido notificado angioedema em doentes tratados com sacubitril/valsartan. Se ocorrer angioedema, sacubitril/valsartan deve ser imediatamente descontinuado e deve ser fornecida terapêutica e acompanhamento apropriados até à resolução completa e sustentada dos sinais e sintomas apresentados. Não deve ser administrado novamente. Nos casos de angioedema confirmado onde o edema esteve confinado à face e lábios, a condição foi geralmente resolvida sem tratamento, embora os anti-histamínicos tenham sido úteis no alívio dos sintomas.

Angioedema associado a um edema da laringe pode ser fatal. Quando houver envolvimento da língua, glote ou laringe com probabilidade de causar obstrução das vias aéreas, deve ser administrada imediatamente terapêutica apropriada, p. ex. solução de adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml), e/ou medidas necessárias para garantir a desobstrução das vias respiratórias.

Doentes com antecedentes de angioedema não foram estudados. Como poderão ter maior risco de angioedema, recomenda-se precaução se sacubitril/valsartan for utilizado nestes doentes. Sacubitril/valsartan está contraindicado em doentes com história conhecida de angioedema relacionada com a terapêutica com um inibidor da ECA ou ARA, ou com angioedema hereditário ou idiopático (ver secção 4.3).

Doentes de raça negra tem suscetibilidade aumentada para desenvolver angioedema (ver secção 4.8).

Foi notificado angioedema intestinal em doentes tratados com antagonistas dos recetores da angiotensina II, incluindo valsartan (ver secção 4.8). Estes doentes apresentaram dor abdominal, náuseas, vómitos e diarreia. Os sintomas resolveram-se após a descontinuação dos antagonistas dos recetores da angiotensina II. Se for diagnosticado angioedema intestinal, sacubitril/valsartan deve ser descontinuado e iniciada monitorização apropriada até à resolução completa dos sintomas.

#### Doentes com estenose da artéria renal

Sacubitril/valsartan pode aumentar a ureia sanguínea e os níveis de creatinina sérica em doentes com estenose da artéria renal bilateral ou unilateral. É necessária precaução em doentes com estenose da artéria renal e é recomendada a monitorização da função renal.

#### Doentes com classificação funcional IV da New York Heart Association (NYHA)

Deve ter-se precaução quando se inicia sacubitril/valsartan em doentes com classificação funcional IV da NYHA devido à limitada experiência clínica nesta população.

#### Peptídeo natriurético tipo B (BNP)

BNP não é um biomarcador adequado de insuficiência cardíaca em doentes tratados com sacubitril/valsartan porque é um substrato da neprilisina (ver secção 5.1).

#### Doentes com compromisso hepático

A experiência clínica em doentes com compromisso hepático moderado (Classificação Child-Pugh B) ou com valores de AST/ALT duas vezes superiores ao limite superior normal é limitada. Nestes doentes, a exposição pode ser aumentada e a segurança não está estabelecida. Assim, recomenda-se precaução na utilização nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2). Sacubitril/valsartan está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave, cirrose biliar ou colestase (classificação Child-Pugh C) (ver secção 4.3).

#### Doenças psiquiátricas

Eventos psiquiátricos, tais como alucinações, paranoia e alterações do sono, no contexto de eventos psicóticos, têm sido associados à utilização de sacubitril/valsartan. Se um doente sentir tais efeitos, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com sacubitril/valsartan.

#### Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 97 mg/103 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Interações resultando numa contraindicação

##### *Inibidores da ECA*

O uso concomitante de sacubitril/valsartan com inibidores da ECA é contraindicado, por poder aumentar o risco de angioedema pela inibição concomitante da neprilisina (NEP) e da ECA. Sacubitril/valsartan não deve ser iniciado até 36 horas após a última dose da terapêutica com um inibidor da ECA. A terapêutica com um inibidor da ECA não deve ser iniciada até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.2 e 4.3).

### Aliscireno

O uso concomitante de sacubitril/valsartan com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou em doentes com compromisso renal (TFGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secção 4.3). A associação de sacubitril/valsartan com inibidores diretos da renina, como aliscireno não é recomendada (ver secção 4.4). A associação de sacubitril/valsartan com aliscireno está potencialmente associada a uma maior frequência de reações adversas, tais como hipotensão, hipercaliemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) (ver secções 4.3e 4.4).

### Interações resultantes em utilização concomitante não recomendada

Sacubitril/valsartan contém valsartan, e portanto não deve ser coadministrado com outro medicamento contendo ARA (ver secção 4.4).

### Interações que requerem precauções

#### Substratos OATP1B1 e OATP1B3, por ex.:estatinas

Os dados *in vitro* indicam que o sacubitril inibe os transportadores OATP1B1 e OATP1B3. Neparvis pode, portanto, aumentar a exposição sistémica de substratos OATP1B1 e OATP1B3 como as estatinas. A coadministração de sacubitril/valsartan aumentou a C<sub>max</sub> da atorvastatina e os seus metabolitos em até 2 vezes e a AUC em até 1,3 vezes. Recomenda-se precaução quando se coadministrar sacubitril/valsartan com estatinas. Não foram observadas interações clinicamente relevantes quando sinvastatina e Neparvis foram coadministrados.

#### Inibidores PDE5 incluindo sildenafil

A adição de uma única dose de sildenafil a sacubitril/valsartan no estado estacionário em doentes com hipertensão foi associada a uma redução significativamente superior da pressão arterial comparativamente à administração de sacubitril/valsartan isoladamente. Portanto, recomenda-se precaução quando for iniciado sildenafil ou outro inibidor da PDE5 em doentes tratados com sacubitril/valsartan.

#### Potássio

O uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (triamtereno, amilorida), antagonistas mineralocorticoides (p. ex. espironolactona, eplerenona), suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos (tais como heparina) podem levar a aumentos do potássio sérico, e ao aumento da creatinina sérica. É recomendada a monitorização do potássio sérico se sacubitril/valsartan for coadministrado com estes fármacos (ver secção 4.4).

#### Fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2)

Em doentes idosos, doentes com depleção de volume (incluindo aqueles em terapêutica com diuréticos), ou doentes com a função renal comprometida, o uso concomitante de sacubitril/valsartan e AINE pode levar a um aumento do risco de agravamento da função renal. Portanto, é recomendada a monitorização da função renal ao iniciar ou modificar o tratamento em doentes tratados com sacubitril/valsartan que estão a tomar AINE concomitantemente (ver secção 4.4).

#### Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA ou antagonistas dos recetores da angiotensina II, incluindo sacubitril/valsartan. Portanto, esta associação não é recomendada. Caso a associação seja necessária, recomenda-se monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio. Se for utilizado também um diurético, o risco de toxicidade por lítio pode ser presumivelmente potenciado.

### Furosemida

A coadministração de furosemida e sacubitril/valsartan não teve efeito sobre a farmacocinética de sacubitril/valsartan mas reduziu a  $C_{max}$  e AUC de furosemida em 50% e 28%, respetivamente. Embora não houvesse nenhuma mudança relevante no volume de urina, a excreção urinária de sódio foi reduzida às 4 horas e 24 horas após a coadministração. A dose média diária de furosemida não variou a partir dos valores iniciais até ao final do estudo PARADIGM-HF em doentes tratados com sacubitril/valsartan.

### Nitratos, por ex.: nitroglicerina

Não houve interação entre sacubitril/valsartan e nitroglicerina administrada por via intravenosa no que diz respeito à redução da pressão arterial. A coadministração de nitroglicerina e sacubitril/valsartan foi associada com uma diferença entre tratamentos de 5 bpm na frequência cardíaca em comparação com a administração de nitroglicerina isolada. Pode ocorrer um efeito semelhante na frequência cardíaca quando sacubitril/valsartan é coadministrado com nitratos sublinguais ou transdérmicos. Em geral, não é necessário ajuste de dose.

### Transportadores OATP e MRP2

O metabolito ativo do sacubitril (LBQ657) e o valsartan são substratos OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OAT3; valsartan é também um substrato MRP2. Assim, a coadministração de sacubitril/valsartan com inibidores de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (por ex.: rifampicina, ciclosporina), OAT1 (por ex.: tenofovir, cidofovir) ou MRP2 (p. ex. ritonavir) podem aumentar a exposição sistémica de LBQ657 ou valsartan. Deve ser tida precaução adequada quando se inicie ou termine o tratamento concomitante com estes medicamentos.

### Metformina

A coadministração de sacubitril/valsartan com metformina reduziu a  $C_{max}$  e a AUC da metformina em 23%. A relevância clínica destes resultados é desconhecida. Portanto, quando se inicia a terapêutica com sacubitril/valsartan em doentes tratados com metformina, o estado clínico do doente deve ser avaliado.

### Sem interação significativa

Não foi observada nenhuma interação clinicamente significativa quando sacubitril/valsartan foi coadministrado com digoxina, varfarina, hidroclorotiazida, amlodipina, omeprazol, carvedilol ou com a associação de levonorgestrel/etinil estradiol.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

A utilização de sacubitril/valsartan não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez e é contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.3).

### Valsartan

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não tem sido conclusiva; no entanto, não pode ser excluído um pequeno aumento no risco. Ainda que não existam dados epidemiológicos controlados sobre o risco com ARA, podem existir riscos semelhantes para esta classe de medicamentos. A não ser que a terapêutica com ARA seja considerada essencial, as doentes a planear engravidar devem mudar para uma terapêutica antihipertensora alternativa, que tenha um perfil de segurança estabelecido para utilização na gravidez. Quando se diagnostica gravidez, o tratamento com ARA deve ser imediatamente interrompido e, caso apropriado, iniciada terapêutica alternativa. A exposição a terapêutica com ARA durante os segundo e terceiro trimestres de gravidez é conhecida por induzir fetotoxicidade em humanos (função renal

diminuída, oligohidrâmnios, retardamento da ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia).

Se a exposição a ARA tiver ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se verificação da função renal e crânio por ecografia. Os bebés cujas mães tomaram ARA devem ser cuidadosamente observados para sinais de hipotensão (ver secção 4.3).

#### Sacubitril

Não existem dados sobre a utilização de sacubitril em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

#### Sacubitril/valsartan

Não existem dados sobre a utilização de sacubitril/valsartan em mulheres grávidas. Estudos em animais com sacubitril/valsartan mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

#### Amamentação

Dados limitados mostram que o sacubitril e o seu metabolito ativo LBQ657 são excretados no leite humano em quantidades muito baixas, com uma dose relativa para o lactente estimada de 0,01% para o sacubitril e 0,46% para o metabolito ativo LBQ657 quando é administrada uma dose de 24 mg/26 mg de sacubitril/valsartan, duas vezes por dia, a mulheres a amamentar. Nos mesmos dados, o valsartan estava abaixo do limite de deteção. Não existe informação suficiente sobre os efeitos de sacubitril/valsartan em recém-nascidos/lactentes. Devido ao risco potencial de reações adversas em recém-nascidos/lactentes, Neparvis não é recomendado em mulheres que estão a amamentar.

#### Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito de sacubitril/valsartan na fertilidade humana. Não foi demonstrado prejuízo da fertilidade em estudos em ratos machos e fêmeas (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de sacubitril/valsartan sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Ao conduzir veículos ou utilizar máquinas deverá ter em conta que podem ocorrer ocasionalmente tonturas ou fadiga.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas em adultos durante o tratamento com sacubitril/valsartan foram hipotensão (17,6%), hipercaliemia (11,6%) e compromisso renal (10,1%) (ver secção 4.4). Foi notificado angioedema em doentes tratados com sacubitril/valsartan (0,5%) (ver descrição de reações adversas seleccionadas).

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são classificadas em classes de sistemas de órgãos e depois por frequência, com as reações mais frequentes primeiro, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); muito raros ( $< 1/10\ 000$ ); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 2 Lista de reações adversas**

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Designação preferencial</b>	<b>Frequência</b>
<b>Afeções do sangue e sistema linfático</b>	Anemia	Frequentes
<b>Afeções do sistema imunitário</b>	Hipersensibilidade	Pouco frequentes
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	Hipercaliemia*	Muito frequentes
	Hipocaliemia	Frequentes
	Hipoglicemia	Frequentes
	Hiponatremia	Pouco frequentes
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	Alucinações**	Raros
	Alterações do sono	Raros
	Paranoia	Muito raros
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Tonturas	Frequentes
	Cefaleias	Frequentes
	Síncope	Frequentes
	Tonturas posturais	Pouco frequentes
	Mioclonia	Desconhecida
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	Vertigens	Frequentes
<b>Vasculopatias</b>	Hipotensão*	Muito frequentes
	Hipotensão ortostática	Frequentes
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Tosse	Frequentes
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Diarreia	Frequentes
	Náuseas	Frequentes
	Gastrite	Frequentes
	Angioedema intestinal	Muito raros
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Prurido	Pouco frequentes
	Erupção cutânea	Pouco frequentes
	Angioedema*	Pouco frequentes
<b>Doenças renais e urinárias</b>	Compromisso renal*	Muito frequentes
	Insuficiência renal (insuficiência renal, insuficiência renal aguda)	Frequentes
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Fadiga	Frequentes
	Astenia	Frequentes

\*Ver descrição de reações adversas selecionadas.

\*\*Incluindo alucinações auditivas e visuais

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### Angioedema

Angioedema tem sido relatado em doentes tratados com sacubitril/valsartan. No estudo PARADIGM-HF, foi relatado angioedema em 0,5% dos doentes tratados com sacubitril/valsartan, em comparação com 0,2% dos doentes tratados com enalapril. A maior incidência de angioedema foi observada em doentes de raça negra tratados com sacubitril/valsartan (2,4%) e enalapril (0,5%) (ver secção 4.4).

##### Hipercaliemia e potássio sérico

No estudo PARADIGM-HF, foram notificadas hipercaliemia e concentrações de potássio séricas >5,4 mmol/l em 11,6% e 19,7% dos doentes tratados com sacubitril/valsartan e em 14,0% e 21,1% dos doentes tratados com enalapril, respetivamente.

### Pressão arterial

No estudo PARADIGM-HF, foram notificadas hipotensão e pressão arterial sistólica baixa clinicamente relevante (<90 mmHg e diminuição desde o valor inicial >20 mmHg) foram notificados em 17,6% e 4,76% dos doentes tratados com sacubitril/valsartan em comparação com 11,9% e 2,67% dos doentes tratados com enalapril, respetivamente.

### Compromisso renal

No estudo PARADIGM-HF, foi notificado compromisso renal em 10,1% dos doentes tratados com sacubitril/valsartan e em 11,5% dos doentes tratados com enalapril.

### População pediátrica

No estudo PANORAMA-HF, a segurança do sacubitril/valsartan foi avaliada num estudo aleatorizado, com controlo ativo, com a duração de 52 semanas de 375 doentes pediátricos com insuficiência cardíaca (IC), com idades entre 1 mês a <18 anos, comparativamente com enalapril. Os 215 doentes que transitaram para o estudo de extensão, aberto, de longo prazo (PANORAMA-HF OLE) foram tratados em mediana por 2,5 anos, até 4,5 anos. O perfil de segurança observado em ambos os estudos foi semelhante ao observado em doentes adultos. Os dados de segurança em doentes com idades entre 1 mês a <1 ano foram limitados.

Estão disponíveis dados de segurança em doentes pediátricos com compromisso hepático moderado ou compromisso renal moderado a grave.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Os dados disponíveis sobre a sobredosagem em humanos são limitados. Uma dose única de 583 mg sacubitril/617 mg valsartan e doses múltiplas de 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 dias) foram estudadas em voluntários adultos saudáveis e foram bem toleradas.

O sintoma mais provável de sobredosagem é a hipotensão devido aos efeitos de sacubitril/valsartan na redução da pressão arterial. Deve ser administrado tratamento sintomático.

É improvável que o medicamento seja removido por hemodiálise devido à elevada ligação às proteínas (ver secção 5.2).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Modificadores do eixo renina angiotensina; antagonistas dos recetores da angiotensina II, outras associações, código ATC: C09DX04

### Mecanismo de ação

Sacubitril/valsartan, sendo um inibidor da neprilisina e do recetor da angiotensina apresenta um mecanismo de ação inibindo simultaneamente a neprilisina (endopeptidase neutra; NEP) via

LBQ657, o metabolito ativo do pró-farmaco sacubitril, e bloqueando o recetor da angiotensina II tipo-1 (AT1) via valsartan. Os benefícios cardiovasculares complementares de sacubitril/valsartan em doentes com insuficiência cardíaca são atribuídos ao aumento de péptidos que são degradados pela neprilisina, tais como péptidos natriuréticos (PN), pelo LBQ657 e pela inibição simultânea dos efeitos da angiotensina II pelo valsartan. Os PN exercem os seus efeitos por ativação dos recetores de membrana guanilil ciclase, resultando num aumento das concentrações do segundo mensageiro de guanosina monofosfato cíclico (cGMP), que podem resultar em vasodilatação, natriurese e diurese, aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal, inibição da libertação de renina e redução da atividade simpática, e efeitos anti-hipertroóficos e anti-fibróticos.

Valsartan inibe os efeitos cardiovasculares e renais prejudiciais da angiotensina II por bloqueio seletivo do recetor AT1, e inibe adicionalmente a libertação de aldosterona dependente da angiotensina II. Isto impede a ativação sustentada do sistema renina-angiotensina-aldosterona que resultaria em vasoconstrição, retenção de sódio renal e fluidos, ativação do crescimento e proliferação celulares, e subsequente remodelação cardiovascular.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Os efeitos farmacodinâmicos de sacubitril/valsartan foram avaliados após administrações de doses únicas e de doses múltiplas em indivíduos saudáveis e em doentes com insuficiência cardíaca, e são consistentes com a inibição simultânea da neprilisina e bloqueio do SRAA. Num estudo de 7 dias controlado por valsartan em doentes com fração de ejeção reduzida (IC-FER), a administração de sacubitril/valsartan resultou num aumento inicial na natriurese, cGMP urinária aumentada, e níveis diminuídos no plasma de péptido natriurético pró-auricular fração regional média (MR-proANP) e da porção N-terminal da pró-hormona do péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) comparativamente a valsartan. Num estudo de 21 dias em doentes com IC-FER, sacubitril/valsartan aumentou significativamente ANP e cGMP na urina e cGMP no plasma, e reduziu NT-proBNP no plasma, aldosterona e endotelina-1 comparativamente com os valores iniciais. O recetor AT1 foi também bloqueado como evidenciado pela atividade aumentada da renina no plasma e concentração de renina no plasma. No estudo PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan reduziu NT-proBNP no plasma e aumentou BNP no plasma e cGMP na urina comparativamente com enalapril. No estudo PANORAMA-HF, observou-se uma redução no NT-proBNP às semanas 4 e 12 para sacubitril/valsartan (40,2% e 49,8%) e enalapril (18,0% e 44,9%) comparado com os valores basais. Os níveis de NT-proBNP continuaram a diminuir durante a duração do estudo com uma redução de 65,1% para sacubitril/valsartan e 61,6% para enalapril à semana 52 comparado com os valores basais. BNP não é um biomarcador adequado de insuficiência cardíaca em doentes tratados com sacubitril/valsartan porque BNP é um substrato neprilisina (ver secção 4.4). NT-proBNP não é um substrato da neprilisina e portanto é um biomarcador mais adequado.

Num estudo QTc completo em voluntários saudáveis do sexo masculino, doses únicas de sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan e 583 mg sacubitril/617 mg valsartan não tiveram efeito na repolarização cardíaca.

A neprilisina é uma das múltiplas enzimas envolvidas na depuração da  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ) do cérebro e do líquido cefalorraquidiano (LCR). A administração de sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan uma vez por dia durante duas semanas em voluntários saudáveis foi associada a um aumento de  $A\beta$ 1-38 no LCR comparativamente a placebo; não houve alterações nas concentrações de  $A\beta$ 1-40 e 1-42 no LCR. A relevância clínica destes dados não é conhecida (ver secção 5.3).

## Eficácia e segurança clínicas

As doses de 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg e 97 mg/103 mg são referidas nalgumas publicações como 50 mg, 100 mg ou 200 mg.

### PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, o estudo principal de fase 3, foi um estudo multinacional, aleatorizado, em dupla ocultação de 8.442 doentes comparando sacubitril/valsartan a enalapril, ambos administrados em doentes adultos com insuficiência cardíaca crónica, classe NYHA II-IV e fração de ejeção reduzida (fração de ejeção ventricular esquerda [FEVE]  $\leq 40\%$ , alterada posteriormente para  $\leq 35\%$ ) em adição a outras terapêuticas para insuficiência cardíaca. O parâmetro de avaliação primário foi o composto de morte cardiovascular (CV) ou hospitalização por insuficiência cardíaca (IC). Os doentes com PAS  $< 100$  mmHg, compromisso renal grave (TFGe  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e compromisso hepático grave foram excluídos na triagem e, portanto, não estudados prospectivamente.

Antes da participação no estudo, os doentes estavam bem tratados com terapêutica padrão que incluía inibidores da ECA/ARA ( $> 99\%$ ), bloqueadores beta (94%), antagonistas mineralocorticoides (58%) e diuréticos (82%). A duração média do acompanhamento foi de 27 meses e os doentes foram tratados até 4,3 anos.

Os doentes tiveram que descontinuar a terapêutica com inibidores da ECA ou ARA e entrar num período sequencial em ocultação simples onde receberam tratamento com enalapril 10 mg duas vezes por dia, seguido de um tratamento em ocultação simples com sacubitril/valsartan 100 mg duas vezes por dia, aumentando para 200 mg duas vezes por dia (ver secção 4.8 para descontinuações durante este período). Estes doentes foram depois aleatorizados para o período do estudo em dupla ocultação, durante o qual receberam sacubitril/valsartan 200 mg ou enalapril 10 mg duas vezes por dia [sacubitril/valsartan (n=4 209); enalapril (n=4 233)].

A média de idade da população estudada foi de 64 anos e 19% tinham 75 anos ou mais. Na aleatorização, 70% dos doentes eram da classe NYHA II, 24% eram da classe III e 0,7% de classe IV. A FEVE média foi de 29% e houve 963 (11,4%) doentes com FEVE inicial  $> 35\%$  e  $\leq 40\%$ .

No grupo tratado com sacubitril/valsartan, 76% dos doentes permaneceram na dose que se pretendia atingir de 200 mg duas vezes por dia até ao fim do estudo (dose diária média de 375 mg). No grupo tratado com enalapril, 75% de doentes permaneceram na dose que se pretendia atingir de 10 mg duas vezes por dia até ao fim do estudo (dose diária média de 18,9 mg).

Sacubitril/valsartan foi superior a enalapril, reduzindo o risco de morte cardiovascular e hospitalizações para 21,8% comparativamente a 26,5% para doentes tratados com enalapril. As reduções absolutas de risco foram de 4,7% para o composto de morte CV ou hospitalização por IC, 3,1% para morte CV isolada e 2,8% para primeira HF hospitalização isolada. A redução do risco relativo foi 20% *versus* enalapril (ver Tabela 3). Este efeito foi observado cedo e manteve-se sustentado durante toda a duração do estudo (ver Figura 1). Ambos os componentes contribuem para a redução do risco. A morte súbita foi responsável por 45% das mortes cardiovasculares e foi reduzida em 20% nos doentes tratados com sacubitril/valsartan comparativamente aos doentes tratados com enalapril (HR 0,80, p=0,0082). A falha no bombeamento foi responsável por 26% das mortes cardiovasculares e foi reduzida em 21% nos doentes tratados com sacubitril/valsartan comparativamente aos doentes tratados com enalapril (*hazard ratio* [HR] 0,79, p=0,0338).

Esta redução de risco foi observada de uma forma consistente em todos os subgrupos incluindo: género, idade, raça, geografia, classe NYHA (II/III), fração de ejeção, compromisso renal,

história de diabetes ou hipertensão, terapêutica prévia para insuficiência cardíaca, e fibrilhação auricular.

Sacubitril/valsartan melhorou a sobrevivência com uma redução significativa em 2,8% na mortalidade por todas as causas (sacubitril/valsartan: 17%, enalapril 19,8%). A redução do risco relativo foi de 16% comparativamente a enalapril (ver Tabela 3).

**Tabela 3 Efeito do tratamento para o parâmetro de avaliação primário composto, seus componentes e mortalidade por todas as causas ao longo de um período de acompanhamento médio de 27 meses**

	Sacubitril/ valsartan N=4 187 <sup>#</sup> n (%)	Enalapril N=4 212 <sup>#</sup> n (%)	Hazard ratio (95% IC)	Redução do risco relativo	Valor p ***
Parâmetro de avaliação primário composto por morte CV e hospitalizações por insuficiência cardíaca*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
<b>Parâmetro de avaliação primário composto por morte CV e hospitalizações por insuficiência cardíaca</b>					
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
<b>Parâmetro de avaliação secundário</b>					
Mortalidade por todas as causas	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

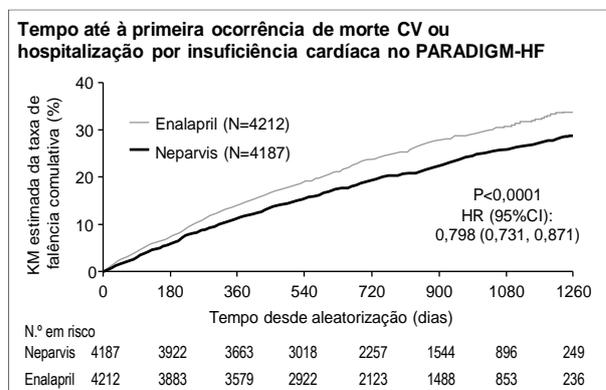
\*O parâmetro de avaliação primário foi definido como o tempo para o primeiro evento de morte CV ou hospitalização por IC.

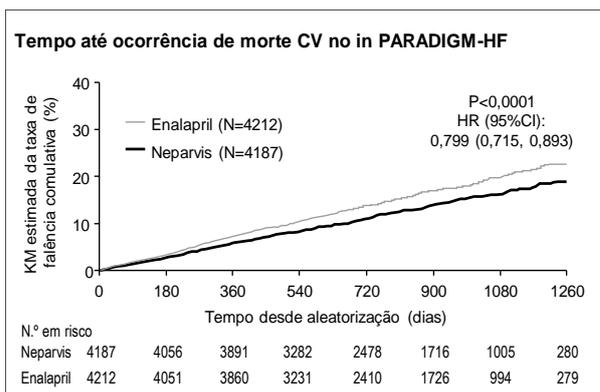
\*\*Morte CV inclui todos os doentes que morreram até à data de *cut-off* independentemente das hospitalizações anteriores.

\*\*\*Valor p parcial

<sup>#</sup> Análise completa

**Figura 1 Curva Kaplan-Meier para o parâmetro de avaliação primário composto e componente morte CV**





### TITRATION

TITRATION foi um estudo de segurança e tolerabilidade de 12 semanas em 538 doentes com insuficiência cardíaca crónica (classe NYHA II–IV) e disfunção sistólica (fração de ejeção ventricular esquerda  $\leq 35\%$ ) sem terapêutica prévia com inibidores da ECA ou ARA ou em doses variáveis de inibidores da ECA ou ARA antes da entrada no estudo. Os doentes receberam uma dose inicial de sacubitril/valsartan de 50 mg duas vezes por dia e foram titulados com aumento de dose até 100 mg duas vezes por dia, e subsequentemente até à dose que se pretendia atingir de 200 mg duas vezes por dia, com regime terapêutico de 3 ou 6 semanas.

A maioria dos doentes que não tinha feito terapêutica prévia com inibidores da ECA ou ARA ou que tinha feito terapêutica com doses baixas (equivalente a  $< 10$  mg de enalapril/dia) foram capazes de alcançar e manter sacubitril/valsartan 200 mg quando titulada durante 6 semanas (84,8%) *versus* 3 semanas (73,6%). No geral, 76% dos doentes alcançaram e mantiveram a dose de sacubitril/valsartan que se pretendia atingir de 200 mg duas vezes por dia sem qualquer interrupção ou redução de dose durante 12 semanas.

### População pediátrica

#### PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, um estudo de fase 3, foi um estudo multinacional, aleatorizado, em dupla ocultação que comparou sacubitril/valsartan e enalapril em 375 doentes pediátricos com idades entre 1 mês a  $< 18$  anos com insuficiência cardíaca devida a disfunção sistólica ventricular esquerda sistémica (FEVE  $\leq 45\%$  ou fração de encurtamento  $\leq 22,5\%$ ). O objetivo primário foi determinar se sacubitril/valsartan foi superior a enalapril em doentes pediátricos com IC durante 52 semanas de duração de tratamento com base numa hierarquização global de parâmetros de avaliação. A hierarquização global dos parâmetros de avaliação primários foi derivada pela hierarquização dos doentes (pior-para-melhor resultado) com base em eventos clínicos tais como morte, início de suporte de vida mecânico, elegibilidade para transplante cardíaco, agravamento da IC, medidas de capacidade funcional (*scores* NYHA/ROSS), e sintomas de IC reportados pelos doentes (*Patient Global Impression Scale* [PGIS]). Doentes com ventrículos direitos sistémicos ou ventrículos únicos e doentes com cardiomiopatia restritiva ou hipertrófica foram excluídos do estudo. A dose de manutenção alvo de sacubitril/valsartan foi 2,3 mg/kg duas vezes por dia em doentes pediátricos com idades entre 1 mês a  $< 1$  ano e 3,1 mg/kg duas vezes por dia em doentes com idades entre 1 a  $< 18$  anos, com uma dose máxima de 200 mg duas vezes por dia. A dose de manutenção alvo de enalapril foi 0,15 mg/kg duas vezes por dia em doentes pediátricos com idades entre 1 mês a  $< 1$  ano e 0,2 mg/kg duas vezes por dia em doentes com idades entre 1 a  $< 18$  anos, com uma dose máxima de 10 mg duas vezes por dia.

No estudo, 9 doentes tinham idades entre 1 mês a  $< 1$  ano, 61 doentes tinham idades entre 1 ano a  $< 2$  anos, 85 doentes tinham idades entre 2 a  $< 6$  anos e 220 doentes tinham idades entre 6 a  $< 18$  anos. Na *baseline*, 15,7% dos doentes eram classe I NYHA/ROSS, 69,3% eram classe II, 14,4% eram classe III e 0,5% eram classe IV. A FEVE média foi 32%. As causas subjacentes de

insuficiência cardíaca mais comuns foram relacionadas com cardiomiopatia (63,5%). Antes da participação no estudo, os doentes eram tratados mais comumente com inibidores da ECA/ARA (93%), beta-bloqueantes (70%), antagonistas da aldosterona (70%), e diuréticos (84%).

A probabilidade de Mann-Whitney para a hierarquização global do objetivo foi 0,907 (95% IC 0,72; 1,14), numericamente favorável ao sacubitril/valsartan (ver Tabela 4). O sacubitril/valsartan e o enalapril mostraram melhorias clinicamente relevantes comparáveis nos objetivos secundários de classe NYHA/ROSS e alteração do *score* PGIS em comparação com a *baseline*. À semana 52, as alterações da classe funcional NYHA/ROSS desde a *baseline* foram: melhoria em 37,7% e 34,0%; inalteradas em 50,6% e 56,6%; agravamento em 11,7% e 9,4% dos doentes para sacubitril/valsartan e enalapril, respetivamente. Do mesmo modo, as alterações do *score* PGIS desde a *baseline* foram: melhoria em 35,5% e 34,8%; inalteradas em 48,0% e 47,5%; agravamento em 16,5% e 17,7% dos doentes para sacubitril/valsartan e enalapril, respetivamente. O NT-proBNP foi substancialmente reduzido desde a *baseline* em ambos os grupos de tratamento. A magnitude da redução do NT-proBNP com Neparvis foi semelhante à observada em doentes adultos com insuficiência cardíaca no estudo PARADIGM-HF. Uma vez que o sacubitril/valsartan melhorou os resultados e reduziu o NT-proBNP no estudo PARADIGM-HF, as reduções no NT-proBNP conjugadas com as melhorias sintomáticas e funcionais desde a *baseline* observadas no estudo PANORAMA-HF foram consideradas como base razoável para inferir benefícios clínicos em doentes pediátricos com insuficiência cardíaca. Existiram muito poucos doentes com idade inferior a 1 ano para avaliar a eficácia de sacubitril/valsartan neste grupo etário.

**Tabela 4 Efeito do tratamento para o objetivo primário de estratificação global no estudo PANORAMA-HF**

	<b>Sacubitril/valsartan N=187</b>	<b>Enalapril N=188</b>	<b>Efeito do tratamento</b>
<b>Objetivo primário de hierarquização global</b>	Probabilidade de resultado favorável (%)*	Probabilidade de resultado favorável (%)*	Probabilidades** (95% IC)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

\*A probabilidade de resultado favorável ou probabilidade de Mann-Whitney (MWP) para o tratamento administrado foi estimada com base na percentagem de ganhos em comparações emparelhadas do *score* de hierarquização global entre doentes tratados com sacubitril/valsartan *versus* doentes tratados com enalapril (cada *score* mais elevado conta como um ganho e um *score* igual conta como metade de ganho).

\*\*As probabilidades de Mann-Whitney foram calculadas como a MWP estimada para enalapril dividida pela MWP estimada para sacubitril/valsartan, com probabilidades <1 em favor de sacubitril/valsartan e >1 em favor de enalapril.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

O valsartan contido em sacubitril/valsartan é mais biodisponível do que o valsartan em outras formulações de comprimidos comercializadas; 26 mg, 51 mg e 103 mg de valsartan em sacubitril/valsartan é equivalente a 40 mg, 80 mg e 160 mg de valsartan em outras formulações de comprimidos comercializados, respetivamente.

### População pediátrica

A farmacocinética do sacubitril/valsartan foi avaliada em doentes pediátricos com insuficiência cardíaca com idades desde 1 mês até <1 ano e 1 ano a <18 anos e indicaram que o perfil farmacocinético do sacubitril/valsartan em doentes pediátricos e adultos é semelhante.

## População adulta

### Absorção

Após a administração oral, sacubitril/valsartan dissocia-se em valsartan e no profármaco sacubitril. Sacubitril é posteriormente metabolizado no metabolito ativo LBQ657. Estes atingem as concentrações pico em 2 horas, 1 hora, e 2 horas, respetivamente. A biodisponibilidade oral absoluta de sacubitril e valsartan é estimada em mais do que 60% e 23%, respetivamente.

Após duas doses diárias de sacubitril/valsartan, os níveis de estado estacionário de sacubitril, LBQ657 e valsartan são alcançados em três dias. No estado estacionário, sacubitril e valsartan não acumulam significativamente, enquanto LBQ657 acumula 1,6 vezes. A administração com alimentos não tem impacto clinicamente significativo nas exposições sistémicas de sacubitril, LBQ657 e valsartan. Sacubitril/valsartan pode ser tomado com ou sem alimentos.

### Distribuição

Sacubitril, LBQ657 e valsartan ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas (94-97%). Com base na comparação das exposições de plasma e LCR, LBQ657 atravessa a barreira hematoencefálica até uma extensão limitada (0,28%). O volume de distribuição aparente médio de valsartan e sacubitril foi de 75 litros a 103 litros, respetivamente.

### Biotransformação

Sacubitril é facilmente convertido em LBQ657 por carboxilesterases 1b e 1c; LBQ657 não é posteriormente metabolizado numa extensão significativa. Valsartan é minimamente metabolizado, pois apenas cerca de 20% da dose é recuperada como metabolitos. Um metabolito hidroxil de valsartan foi identificado no plasma a baixas concentrações (<10%).

Pelo metabolismo mediado por enzimas CYP450 de sacubitril e valsartan ser mínimo, a coadministração de medicamentos metabolizados pelas enzimas CYP450 não é expectável que impacte a farmacocinética.

Os estudos de metabolização in vitro indicam que o potencial para interações medicamentosas relacionadas com o CYP450 é reduzido, visto que a metabolização de sacubitril/valsartan pelas enzimas do complexo CYP450 é limitada. Sacubitril/valsartan não induz ou inibe as enzimas do complexo CYP450.

### Eliminação

Após administração oral, 52-68% de sacubitril (primeiramente como LBQ657) e ~13% de valsartan e seus metabolitos são excretados na urina; 37-48% de sacubitril (primeiramente como LBQ657) e 86% de valsartan e seus metabolitos são excretados nas fezes.

Sacubitril, LBQ657 e valsartan são eliminados do plasma com uma semivida de eliminação ( $T_{1/2}$ ) de aproximadamente 1,43 horas, 11,48 horas, e 9,90 horas, respetivamente.

### Linearidade/não linearidade

A farmacocinética de sacubitril, LBQ657 e valsartan foram aproximadamente lineares nos intervalos de dose testados de sacubitril/valsartan de 24 mg sacubitril/26 mg valsartan a 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

## Populações especiais

### Compromisso renal

Observou-se uma correlação entre a função renal e a exposição sistémica a LBQ657 em doentes com compromisso renal ligeiro a grave. A exposição de LBQ657 em doentes com compromisso renal moderado ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) e grave ( $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{TFGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) foi 1,4 vezes e 2,2 vezes superior em comparação com doentes com

compromisso renal ligeiro ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{TFGe} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), o maior grupo de doentes incluídos no PARADIGM-HF. A exposição do valsartan foi semelhante em doentes com compromisso renal moderado e grave, em comparação com os doentes com compromisso renal ligeiro. Não foram realizados estudos em doentes submetidos a diálise. Contudo, LBQ657 e valsartan ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas, e assim, é pouco provável que sejam efetivamente removidos por diálise.

#### Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, a exposição de sacubitril aumentou em 1,5 e 3,4 vezes, LBQ657 aumentou em 1,5 e 1,9 vezes, e valsartan aumentou em 1,2 vezes e 2,1 vezes, respetivamente, comparativamente a indivíduos saudáveis correspondentes. No entanto, em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, a exposição de concentrações livres de LBQ657 aumentou 1,47 e 3,08 vezes, respetivamente, e a exposição de concentrações livres de valsartan aumentou 1,09 vezes e 2,20 vezes, respetivamente, em comparação com indivíduos saudáveis correspondentes. Sacubitril/valsartan não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave, cirrose biliar ou colestase (ver seções 4.3 e 4.4).

#### Efeito de género

A farmacocinética de sacubitril/valsartan (sacubitril, LBQ657 e valsartan) é similar entre indivíduos do sexo masculino ou feminino.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos (incluindo estudos com sacubitril e valsartan e/ou sacubitril/valsartan) não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e fertilidade.

#### Fertilidade, reprodução e desenvolvimento

O tratamento com sacubitril/valsartan durante a organogénese resultou num aumento da letalidade embriofetal em ratos em doses  $\geq 49 \text{ mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/dia}$  ( $\leq 0,72$  vezes a dose máxima recomendada em humanos [DMRH] com base na AUC) em ratos em doses  $\geq 4,9 \text{ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dia}$  (2 vezes e 0,03 vezes a DMRH com base na AUC de valsartan e LBQ657, respetivamente). É teratogénico com base numa baixa incidência de hidrocefalia fetal, associada a doses maternas tóxicas, observada em coelhos com uma dose de sacubitril/valsartan de  $\geq 4,9 \text{ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dia}$ . Foram observadas anomalias cardiovasculares (principalmente cardiomegalia) em fetos de coelhos com uma dose não tóxica a nível materno ( $1,46 \text{ mg sacubitril/1,54 mg valsartan/kg/dia}$ ). Foi observado um ligeiro aumento em duas alterações do esqueleto fetal (deformação estérnebra, ossificação bipartida estérnebra) em coelhos com uma dose de sacubitril/valsartan de  $4,9 \text{ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dia}$ . Os efeitos adversos embriofetais de sacubitril/valsartan são atribuídos à atividade antagonista do recetor da angiotensina (ver secção 4.6).

O tratamento com sacubitril durante a organogénese resultou em letalidade embrionária e fetal e toxicidade embrionária e fetal (diminuição do peso corporal do feto e malformações do esqueleto) em coelhos em doses associadas a toxicidade materna ( $500 \text{ mg/kg/dia}$ ; 5,7 vezes a DMRH com base na AUC de LBQ657). Foi observado um atraso ligeiro generalizado na ossificação com doses  $> 50 \text{ mg/kg/dia}$ . Este achado não é considerado negativo. Não foi observada evidência de toxicidade embrionária e fetal ou teratogenicidade em ratos tratados com sacubitril. O nível de efeito adverso não observado (NOAEL) embrionário e fetal para sacubitril foi, pelo menos,  $750 \text{ mg/kg/dia}$  em ratos e  $200 \text{ mg/kg/dia}$ , em coelhos (2,2 vezes o MRHD com base na AUC de LBQ657).

Estudos de desenvolvimento pré e pós natal em ratos com sacubitril em doses elevadas até 750 mg/kg/dia (2,2 vezes a DMRH com base na AUC) e valsartan em doses até 600 mg/kg/dia (0,86 vezes a DMRH com base na AUC) indicam que o tratamento com sacubitril/valsartan durante a organogênese, gestação e amamentação pode afetar o desenvolvimento e a sobrevivência.

### Outros resultados pré-clínicos

#### Sacubitril/valsartan

Os efeitos de sacubitril/valsartan nas concentrações  $\beta$ -amiloide no LCR e tecido cerebral foram avaliados em macacos cinomolgus jovens (2-4 anos de idade) tratados com sacubitril/valsartan (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg/dia) durante duas semanas. Neste estudo, a depuração de A $\beta$  do LCR em macacos cinomolgus foi reduzida, aumentando os níveis de A $\beta$ 1-40, 1-42 e 1-38 no LCR; não houve um aumento correspondente dos níveis de A $\beta$  no cérebro. Não foram observados aumentos de A $\beta$ 1-40 e 1-42 no LCR num estudo de duas semanas em voluntários saudáveis em humanos (ver seção 5.1). Adicionalmente, num estudo toxicológico em macacos cinomolgus tratados com sacubitril/valsartan 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg/dia durante 39 semanas, não houve evidência de presença de placas amiloides no cérebro. O teor de amiloide não foi, no entanto, medido quantitativamente neste estudo.

#### Sacubitril

Em ratos jovens tratados com sacubitril (7 a 70 dias pós-natal), houve uma redução no desenvolvimento de massa óssea e alongamento ósseo relacionados com a idade com aproximadamente 2 vezes a exposição AUC ao metabolito ativo de sacubitril, LBQ657, com base na dose clínica pediátrica de 3,1 mg/kg de sacubitril/valsartan duas vezes por dia. O mecanismo para estes achados em ratos juvenis, e conseqüentemente, a relevância para a população pediátrica humana, é desconhecida. Um estudo em ratos adultos demonstrou apenas um efeito inibitório transitório mínimo sobre a densidade mineral óssea, mas não em quaisquer outros parâmetros relevantes para o crescimento ósseo, sugerindo que não houve efeito relevante do sacubitril no osso em populações adultas de doentes em condições normais. No entanto, uma interferência ligeira e transitória de sacubitril com a fase inicial de cicatrização de fratura em adultos não pode ser excluída. Os dados clínicos em doentes pediátricos (estudo PANORAMA-HF) não mostraram evidência de que sacubitril/valsartan tenha um impacto no peso corporal, altura, perímetro cefálico e taxa de fratura. A densidade óssea não foi medida neste estudo. Os dados de longo prazo em doentes pediátricos (PANORAMA-HF OLE) não mostraram evidência de efeitos adversos do sacubitril/valsartan no crescimento (ósseo) ou taxas de fratura.

#### Valsartan

Em ratos jovens tratados com valsartan (7 e 70 dias pós-natal), doses tão baixas como 1 mg/kg/dia produziram alterações renais irreversíveis persistentes consistindo de nefropatia tubular (por vezes acompanhada de necrose epitelial tubular) e dilatação pélvica. Estas alterações renais representam um efeito farmacológico exagerado esperado de inibidores da ECA e antagonistas tipo-1 da angiotensina II; tais efeitos são observados quando os ratos são tratados durante os primeiros 13 dias de vida. Este período coincide com 36 semanas de gestação em seres humanos, que ocasionalmente se pode estender até 44 semanas após a concepção em humanos. A maturação da função renal é um processo que decorre no primeiro ano de vida nos humanos. Conseqüentemente, a relevância clínica em doentes pediátricos com menos de 1 ano de idade não pode ser excluída, enquanto os dados pré-clínicos não indicam uma preocupação de segurança para doentes pediátricos com mais de 1 ano de idade.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do grânulo

Celulose microcristalina  
Hidroxipropilcelulose  
Estearato de magnésio  
Sílica coloidal anidra  
Talco

#### Revestimento

Copolímero de metacrilato butilado básico  
Talco  
Ácido esteárico  
Laurilsulfato de sódio

#### Componentes da cápsula

##### *Neparvis 6 mg/6 mg granulado em cápsulas para abrir*

Hipromelose  
Dióxido de titânio (E171)

##### *Neparvis 15 mg/16 mg granulado em cápsulas para abrir*

Hipromelose  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro amarelo (E172)

#### Tinta de impressão

Shellac  
Propilenoglicol  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Solução de amônia (concentrada)  
Hidróxido de potássio

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters PA/Alu/PVC

Neparvis 6 mg/6 mg granulado em cápsulas para abrir

Tamanho da embalagem: 60 cápsulas

Neparvis 15 mg/16 mg granulado em cápsulas para abrir

Tamanho da embalagem: 60 cápsulas

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Utilização na população pediátrica

Os doentes e cuidadores devem ser instruídos para abrir a(s) cápsula(s) cuidadosamente para evitar derrame ou dispersão do conteúdo da cápsula no ar. É recomendado segurar a cápsula na vertical com o topo colorido para cima e separar puxando o topo do corpo da cápsula.

O conteúdo da cápsula deve ser dispersado em 1 a 2 colheres de chá de comida mole, num recipiente pequeno.

A comida contendo o granulado deve ser consumida imediatamente.

A cápsula vazia deve ser eliminada imediatamente.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Neparvis 6 mg/6 mg granulado em cápsulas para abrir

EU/1/16/1103/018

Neparvis 15 mg/16 mg granulado em cápsulas para abrir

EU/1/16/1103/019

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 26 de maio de 2016

Data da última renovação: 11 de fevereiro de 2021

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.