

**HIPERVAL® PLUS 50**  
**SACUBITRILO 24 mg/VALSARTÁN 26 mg**  
**HIPERVAL® PLUS 100**  
**SACUBITRILO 49 mg/VALSARTÁN 51 mg**  
**HIPERVAL® PLUS 200**  
**SACUBITRILO 97 mg/VALSARTÁN 103 mg**  
**Comprimidos recubiertos**  
**Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

**Cada comprimido recubierto Hiperval® Plus 50 contiene:**

Sacubitrilo (como sacubitrilo sódico).....	24 mg.
Valsartán.....	26 mg.
Celulosa microcristalina 102.....	66,00 mg.
Croscaramelosa sódica.....	4,00 mg.
Povidona K30.....	1,50 mg.
Dióxido de silicio coloidal.....	0,90 mg.
Estearil fumarato de sodio.....	1,30 mg.
Hipromelosa 2910/5.....	1,65 mg.
Talco.....	1,65 mg.
Lactosa monohidrato micronizada.....	0,80 mg.
Polietilenglicol 8000.....	0,45 mg.
Dióxido de titanio.....	0,446 mg.
Oxido de hierro rojo.....	0,002 mg.
Oxido de hierro negro.....	0,002 mg.

**Cada comprimido recubierto de Hiperval® Plus 100 contiene:**

Sacubitrilo (como sacubitrilo sódico).....	49 mg.
Valsartán.....	51 mg.
Celulosa microcristalina 102.....	132,0 mg.
Croscaramelosa sódica.....	8,0 mg.
Povidona K30.....	3,0 mg.
Dióxido de silicio coloidal.....	1,8 mg.
Estearil fumarato de sodio.....	2,6 mg.
Hipromelosa 2910/5.....	3,3 mg.
Talco.....	3,3 mg.
Lactosa monohidrato micronizada.....	1,6 mg.
Polietilenglicol 8000.....	0,9 mg.
Dióxido de titanio.....	0,851 mg.
Oxido de hierro rojo.....	0,003 mg.
Oxido de hierro amarillo.....	0,046 mg.

**Cada comprimido recubierto de Hiperval® Plus 200 contiene:**

Sacubitrilo (como sacubitrilo sódico).....	97 mg.
Valsartán.....	103 mg.
Celulosa microcristalina 102.....	264,0 mg.
Croscaramelosa sódica.....	16,0 mg.
Povidona K30.....	6,0 mg.
Dióxido de silicio coloidal.....	3,6 mg.
Estearil fumarato de sodio.....	5,2 mg.
Hipromelosa 2910/5.....	6,6 mg.
Talco.....	6,6 mg.
Lactosa monohidrato micronizada.....	3,2 mg.
Polietilenglicol 8000.....	1,8 mg.
Dióxido de titanio.....	1,752 mg.
Oxido de hierro rojo.....	0,040 mg.
Oxido de hierro negro.....	0,008 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antagonista de la Angiotensina II, otras combinaciones.  
Código ATC: C09DX04

**INDICACIONES**

*Insuficiencia cardíaca en adultos:*

Hiperval® Plus está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida.

Los beneficios son más evidentes en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) por debajo de lo normal. La FEVI es una medida variable, por lo tanto, utilice el juicio clínico para decidir a quién tratar.

Hiperval® Plus se administra generalmente en combinación con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, en lugar de un Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) o de otro Bloqueante de Receptor de Angiotensina (ARA II).

*Insuficiencia cardíaca pediátrica:*

Hiperval® Plus está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática con disfunción sistólica ventricular izquierda sistémica en pacientes pediátricos con un peso mayor a 40 kg que puedan tragar comprimidos enteros. Hiperval® Plus reduce el NT-proBNP y se espera que mejore los resultados cardiovasculares.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**

***Acción farmacológica***

***Mecanismo de acción:***

Hiperval® Plus contiene un inhibidor de la neprilisina, sacubitrilo y un bloqueante del receptor de angiotensina II, valsartán. Hiperval® Plus inhibe la neprilisina (endopeptidasa neutra; NEP) por medio de LBQ657, el metabolito activo del profármaco sacubitrilo, y bloquea el receptor tipo 1 (AT1) de la angiotensina II por medio de valsartán. Los efectos cardiovasculares y renales de Hiperval® Plus en los pacientes con insuficiencia cardíaca se atribuyen a los niveles elevados de péptidos que son degradados por la neprilisina, tales como los Péptidos Natriuréticos (PN), por LBQ657, y la inhibición simultánea de los efectos de la angiotensina II por medio de valsartán.

Sacubitrilo, LBQ657 y valsartán se eliminan del plasma con una vida media de eliminación media (T<sub>1/2</sub>) de aproximadamente 1,4 horas, 11,5 horas y 9,9 horas, respectivamente.

***Interacciones medicamentosas***

Efecto de los fármacos coadministrados sobre Hiperval® Plus

Dado que el metabolismo de sacubitrilo y valsartán mediado por la enzima CYP450 es mínimo, no se espera que la coadministración con fármacos que afectan las enzimas CYP450 afecte la farmacocinética de Hiperval® Plus. Los estudios dedicados a la interacción medicamentosa demostraron que la co-administración de furosemida, warfarina, digoxina, carvedilol, combinación de levonorgestrel/etilestradiol, amlopídina, omeprazol, hidroclorotiazida, metformina, atorvastatina y sildenafil no alteró la exposición sistémica a sacubitrilo, LBQ657 ni a valsartán.

Efecto de Hiperval® Plus sobre los fármacos coadministrados

Los datos *in vitro* indican que sacubitrilo inhibe los transportadores OATP1B1 y OATP1B3.

**POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El uso concomitante de Hiperval® Plus con un inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) está contraindicado debido al riesgo potencial de angioedema.

Si se cambia de un IECA a Hiperval® Plus se deberá dejar transcurrir un período de lavado de 36 horas entre la administración de los dos fármacos (ver Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas).

Hiperval® Plus no se debe coadministrar con un ARA debido a su actividad como bloqueante de los receptores de la angiotensina II (ver: Advertencias y Precauciones e Interacciones).

Si los pacientes presentan problemas de tolerabilidad (hipotensión arterial sintomática, hipercalemia, disfunción renal), se debe evaluar la posibilidad de ajustar la dosis de la medicación o de reducir transitoriamente la dosis de Hiperval® Plus.

***Insuficiencia cardíaca en adultos:***

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

Duplicar la dosis de Hiperval® Plus después de 2 a 4 semanas hasta la dosis de mantenimiento objetivo de 97/103 mg dos veces al día, según la tolerancia del paciente.

***Insuficiencia cardíaca pediátrica:***

Consultar la Tabla 1 para conocer la dosis recomendada para pacientes pediátricos, que puedan tragar comprimidos enteros. Se debe tomar la dosis recomendada por vía oral dos veces al día. Se debe ajustar la dosis del paciente pediátrico cada 2 semanas, según su tolerancia.

**Tabla 1 - Dosis recomendada**

Dosis escalonada de titulación (dos veces al día)			
	Inicial	Segunda	Final
Pacientes pediátricos			
Al menos 40 kg, menos de 50 kg.	24/26 mg.	49/51 mg.	72/78 mg.*
Pacientes pediátricos al menos 50 kg.	49/51 mg.	72/78 mg.*	97/103 mg.

\*Se pueden lograr dosis de 72/78 mg usando tres comprimidos recubiertos de 24/26 mg.

***Ajuste de la dosis para los pacientes que no reciben ningún IECA ni ARA II, o que recibieron dosis bajas de estos agentes previamente***

En pacientes que no estén tomando actualmente un inhibidor de la ECA o un bloqueador del receptor de angiotensina II (ARA) y para pacientes que hayan tomado previamente dosis bajas de estos agentes, se debe comenzar el tratamiento con Hiperval® Plus a la mitad de la dosis inicial recomendada normalmente. Después del inicio, aumentar la dosis cada 2 a 4 semanas en adultos y cada 2 semanas en pacientes pediátricos para seguir el aumento de dosis recomendado a partir de entonces.

***Ajuste de la dosis por insuficiencia renal grave***

En adultos y pacientes pediátricos con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>), se debe iniciar el tratamiento con Hiperval® Plus con la mitad de la dosis inicial recomendada habitualmente. Después del inicio, aumentar la dosis para seguir el aumento de dosis recomendado a partir de entonces. No es necesario ajustar la dosis inicial en caso de insuficiencia renal leve o moderada.

***Ajuste de las dosis por insuficiencia hepática***

En adultos y pacientes pediátricos con insuficiencia hepática moderada (clasificación Child-Pugh B), comenzar el tratamiento con Hiperval® Plus con la mitad de la dosis inicial recomendada. Después del inicio, aumente la dosis para seguir el aumento de dosis recomendado a partir de entonces.

No se necesita realizar ningún ajuste de la dosis inicial por insuficiencia hepática leve.

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática severa (clasificación Child-Pugh C) dado que no se han llevado a cabo estudios en estos pacientes.

***Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)***

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

**CONTRAINDICACIONES**

Hiperval® Plus está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
- En pacientes con antecedentes de angioedema relacionado con tratamientos previos con un IECA o ARA II
- Uso concomitante con IECA's. No administrar dentro de las 36 horas posteriores al cambio de uno a un IECA
- Con el uso concomitante con aliskiren en pacientes con diabetes
- Angioedema hereditario
- Embarazo

Valsartán inhibe los efectos de la angiotensina II al bloquear selectivamente el receptor AT1 y también inhibe la liberación de la aldosterona que depende de la angiotensina II.

**Farmacodinamia**

Los efectos farmacodinámicos de sacubitrilo-valsartán se evaluaron después de la administración de dosis únicas y múltiples en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia cardíaca, y son consistentes con la inhibición simultánea de neprilisina y el bloqueo del sistema renina-angiotensina.

En un estudio controlado con valsartán de 7 días en pacientes con fracción de eyección reducida (HFrEF), la administración de sacubitrilo-valsartán resultó en un aumento no sostenido significativo de la natriuresis, aumento de GMPC en orina y disminución de MR-proANP y NT-proBNP en plasma en comparación con valsartán.

En un estudio de 21 días en pacientes con HFrEF, sacubitrilo-valsartán aumentó significativamente el ANP y cGMP en orina y el cGMP en plasma, y disminuyó el NT-proBNP, la aldosterona y la endotelina-1 en plasma. Sacubitrilo-valsartán también bloqueó el receptor AT1 como lo demuestra el aumento de la actividad de la renina plasmática y las concentraciones plasmáticas de renina.

En un tercer estudio, sacubitrilo-valsartán disminuyó el NT proBNP plasmático (no sustrato de neprilisina) y aumentó el BNP plasmático (un sustrato de neprilil-sina) y cGMP en orina en comparación con enalapril.

En un cuarto estudio aleatorizado, doble ciego, de 36 semanas en pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI ≥ 45% comparando 97/103 mg de sacubitrilo-valsartán con 160 mg de valsartán (n = 152) dos veces al día, sacubitrilo-valsartán disminuyó el NT-proBNP en un 17% mientras que valsartán aumentó el NT-proBNP en un 8% en la semana 12 (p = 0,005).

En un quinto estudio, sacubitrilo-valsartán disminuyó el NT-proBNP en un 24% (semana 16) y un 19% (semana 48) en comparación con las reducciones del 6% y el 3% con valsartán, respectivamente.

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

**Amiloide-β:** La neprilisina es una de las múltiples enzimas involucradas en la eliminación de amiloide-β (Aβ) del cerebro y del líquido cefalorraquídeo (LCR). La administración de 194 mg de sacubitrilo / 206 mg de valsartán una vez al día durante 2 semanas a sujetos sanos se asoció con un aumento en LCR Aβ1-38 en comparación con placebo; no hubo cambios en las concentraciones de CSF Aβ1-40 o CSF Aβ1-42. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

**Presión arterial:** La adición de una dosis única de 50 mg de sildenafil en estado de equilibrio a 194 mg de sacubitrilo / 206 mg de valsartán una vez al día durante 5 días en pacientes con hipertensión se asoció con una reducción adicional de la presión arterial (PA) (~ 5/4 mmHg, PA sistólica / diastólica) en comparación con la administración de Hiperval® Plus solo.

La coadministración de sacubitrilo-valsartán no alteró significativamente el efecto de la nitroglicerina intravenosa sobre la PA.

**Farmacocinética**

***Absorción***

Después de la administración oral, Hiperval® Plus se disocia en sacubitrilo y valsartán. Sacubitrilo se sigue metabolizando hasta convertirse en LBQ657. Las concentraciones plasmáticas pico de sacubitrilo, LBQ657 y valsartán se alcanzan a las 0,5 horas, 2 horas y 1,5 horas, respectivamente. La biodisponibilidad absoluta oral de sacubitrilo se estima que es ≥60% y 23% en el caso de valsartán.

Luego de administrar sacubitrilo-valsartán dos veces por día, los niveles estables de sacubitrilo, LBQ657 y valsartán se alcanzaron a los 3 días. En el estado estacionario, sacubitrilo y valsartán no se acumularon en forma significativa, en cambio LBQ657 se acumuló alrededor de 1,6 veces. La administración de sacubitrilo-valsartán con alimentos no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre las exposiciones sistémicas de sacubitrilo, LBQ657 o valsartán. A pesar de que hay una disminución en la exposición a valsartán cuando se administra Hiperval® Plus con alimentos, esta disminución no está acompañada de una reducción clínicamente significativa en el efecto terapéutico. Por lo tanto, se puede administrar Hiperval® Plus con o sin alimentos.

***Distribución***

Sacubitrilo, LBQ 657 y valsartán tienen una gran capacidad para unirse a las proteínas plasmáticas (entre 94% y 97%). Sobre la base de la comparación del plasma y de las exposiciones del LCR, LBQ657 cruza la barrera hematoencefálica en forma limitada (0,28%). Los volúmenes aparentes promedio de distribución de valsartán y sacubitrilo son 75 y 103 L, respectivamente.

***Metabolismo***

Sacubitrilo se convierte fácilmente en LBQ657 por medio de esterasas. LBQ657 no se sigue metabolizando de manera significativa. Valsartán se metaboliza muy poco.

Solamente cerca del 20% de la dosis se recupera en la forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxilado en el plasma en concentraciones bajas (<10%).

***Eliminación***

Luego de la administración oral, entre el 52% y 68% de sacubitrilo (principalmente como LBQ657) y ~13% de valsartán y sus metabolitos se excretan en la orina. Entre el 37% y 48% de sacubitrilo (principalmente como LBQ657), y 86% de valsartán y sus metabolitos se excretan en las heces.

**ADVERTENCIAS**

***Toxicidad fetal***

Hiperval® Plus puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal fetal y aumenta la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Cuando se detecte un embarazo, considere un tratamiento farmacológico alternativo y suspenda Hiperval® Plus. Sin embargo, si no existe una alternativa adecuada a la terapia con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina, y si considera que el medicamento salva la vida de la madre, informe a la mujer embarazada sobre el riesgo potencial para el feto.

***Angioedema***

Hiperval® Plus puede causar angioedema.

Si se produce angioedema, se deberá interrumpir la administración de Hiperval® Plus inmediatamente, se deberá proporcionar un tratamiento adecuado y se deberá monitorear al paciente para evaluar un posible compromiso de las vías respiratorias, hasta la desaparición completa y permanente de los signos y síntomas.

Hiperval® Plus no debe ser administrado nuevamente. En los casos de angioedema confirmado en los cuales la inflación se limitó a la cara y a los labios, en general, la condición se resolvió sin tratamiento, a pesar de que los antihistamínicos han sido útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado con el edema laríngeo puede ser mortal cuando existe compromiso de la lengua, de la glotis o de la laringe, que probablemente cause una obstrucción de las vías aéreas, se deberá administrar un tratamiento adecuado, por ejemplo, una solución de epinefrina/adrenalina en una proporción de 1 mg/ 1 ml (0,3-0,5 ml) por vía subcutánea y tomar las medidas necesarias para garantizar el mantenimiento de la permeabilidad de las vías aéreas.

Hiperval® Plus ha sido asociado con una mayor tasa de incidencia de angioedema en pacientes de tez negra que en otros pacientes.

Los pacientes con antecedentes previos de angioedema pueden presentar un mayor riesgo de experimentar angioedema con Hiperval® Plus (ver Reacciones Adversas). No se podrá utilizar Hiperval® Plus en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con tratamientos previos con un IECA o ARA II, o en pacientes con angioedema hereditario (ver Contraindicaciones).

***Hipotensión***

Hiperval® Plus disminuye la presión arterial y puede causar hipotensión sintomática. Los pacientes con un sistema renina-angiotensina activado, tales como los pacientes con depleción del volumen y/o de sal (por ejemplo, aquellos tratados con dosis altas de diuréticos), presentan un mayor riesgo. Se deberá corregir la depleción del volumen o de sal antes de administrar Hiperval® Plus o comenzar con una dosis menor. Si se produce hipotensión, se deberá considerar el ajuste de la dosis de diuréticos, de los fármacos antihipertensivos concomitantes y el tratamiento de otras causas de la hipotensión (por ejemplo, hipovolemia). Si la hipotensión persiste a pesar de dichas medidas, se deberá reducir la dosis o interrumpir Hiperval® Plus temporariamente. En general, no es necesario interrumpir el tratamiento.

***Insuficiencia renal***

Como consecuencia de la inhibición de Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), se pueden anticipar disminuciones en la función renal en individuos susceptibles tratados con Hiperval® Plus. En los pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa), el tratamiento con IECA's y antagonistas del receptor de angiotensina fue asociado con oliguria, azoemia progresiva y, rara vez, con insuficiencia renal aguda y muerte. Se deberá monitorear de cerca la creatinina sérica y reducir la dosis o interrumpir Hiperval® Plus en pacientes que desarrollen una disminución clínicamente significativa de la función renal.

***Hiperpotasemia***

A través de sus acciones sobre el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), puede ocurrir hiperpotasemia con Hiperval® Plus. Monitoree el potasio sérico periódicamente y trate adecuadamente, especialmente en pacientes con factores de riesgo de hiperpotasemia, como insuficiencia renal grave, diabetes, hipoadosteronismo o una dieta alta en potasio. Puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir Hiperval® Plus.

***Pacientes con estenosis de la arteria renal***

Al igual que todos los fármacos que afectan el SRAA, Hiperval® Plus puede incrementar los niveles de urea en sangre y de la creatinina sérica en pacientes con estenosis arterial renal unilateral o bilateral. En los pacientes con estenosis arterial renal, se deberá monitorear la función renal.

**PRECAUCIONES**

***Datos en animales***

El tratamiento con sacubitrilo y valsartán durante el organogénesis produjo una mayor mortalidad embrionofetal en las ratas con dosis ≥ 49 mg de sacubitrilo/51 mg de valsartán/Kg/día (≤0,06 [LBQ657, el metabolismo activo] y 0,72 [valsartán] veces la dosis recomendada para seres humanos [MDRH] de 97/103 mg dos veces por día sobre la base del área bajo la curva de concentración plasmática del fármaco - tiempo [AUC] y en los conejos con dosis ≥ 5 mg de sacubitrilo/5 mg de valsartán/Kg/día (2 veces y 0,03 veces la MDRH sobre la base de la AUC de valsartán y LBQ657, respectivamente). Hiperval® Plus es teratogénico sobre la base de una baja incidencia de hidrocefalia fetal, asociada con dosis tóxicas maternas, que se observó en los conejos tratados con dosis de sacubitrilo y valsartán ≥ 5 mg de sacubitrilo / 5 mg de valsartán / kg / día. Los efectos de embrionofetales adversos de sacubitrilo y valsartán se atribuyen a la actividad del antagonista del receptor de angiotensina.

Los estudios de desarrollo de sacubitrilo y valsartán en ratones tratados con dosis de sacubitrilo de hasta 750 mg/Kg/día (2,2 veces la MDRH sobre la base de la AUC del LBQ657) y con dosis de valsartán de hasta 600 mg/Kg/día (0,86 veces la MDRH sobre la base de AUC) indican que el tratamiento con Hiperval® Plus durante la organogénesis, gestación y lactancia puede afectar el desarrollo y supervivencia de las crías.

***Datos de toxicidad preclínica***

***Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la Fertilidad***

Los estudios de carcinogénesis conducidos en ratones y ratas con sacubitrilo y valsartán no identificaron ningún potencial carcinogénico. La C<sub>max</sub> de LBQ657 con la dosis alta de 1200 mg/Kg/día en los ratones macho y hembra fue, respectivamente, de 14 y 16 veces a la observada en los machos humanos con la máxima

Dosis Recomendada Para Humanos (MDRH). La C<sub>max</sub> de LBQ657 en las ratas macho y hembra con la HD de 400 mg/Kg/día fue, respectivamente, de 1,7 y 3,5 veces aquella observada con la MDRH. Las dosis de valsartán estudiadas (dosis alta de 160 y 200 mg/Kg/día en ratones y ratas, respectivamente fueron alrededor de 4 y 10 veces, respectivamente, la MDRH dependiendo de los mg/m<sup>2</sup>. Los estudios de mutagenicidad y clastogenicidad conducidos con sacubitrilo y valsartán no revelaron ningún efecto a nivel genético ni cromosómico

#### Deterioro de la fertilidad

Sacubitrilo y valsartán no demostró ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas hasta la dosis de 73 mg de sacubitrilo/77 mg de valsartán/Kg/día (≤1) vez y ≤0,18 veces la MDRH sobre la base de las AUCs de valsartán y LBQ657, respectivamente).

#### Toxicología y/o farmacología animal

Los efectos de sacubitrilo-valsartán sobre las concentraciones de β-amiloide en el LCR y el tejido cerebral se evaluaron en monos cynomolgus jóvenes (de 2 a 4 años) tratados con sacubitrilo-valsartán (24 mg de sacubitrilo / 26 mg de valsartán / kg / día) durante 2 semanas. En este estudio, Hiperval<sup>®</sup> Plus afectó el aclaramiento de la proteína Aβ en el LCR, aumentando los niveles de la proteína Aβ en el LCR 1-40, 1-42 y 1-38 en el LCR; no hubo un aumento correspondiente en los niveles de la proteína Aβ en el cerebro. Además, en un estudio de toxicología en monos cynomolgus tratados con 146 mg de sacubitrilo / 154 mg de valsartán / kg / día durante 39 semanas, no hubo acumulación de β-amiloide en el cerebro.

#### Interacciones medicamentosas

##### Interacciones previstas que determinan una contraindicación

##### Bloqueo Dual Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

El uso concomitante de Hiperval<sup>®</sup> Plus con un IECA está contraindicado debido a que la concomitancia de la inhibición de la neprililina (NEP) y la acción del IECA puede elevar el riesgo de producir angioedema. No debe iniciarse el tratamiento con Hiperval<sup>®</sup> Plus hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis del IECA. Si se suspende el tratamiento con Hiperval<sup>®</sup> Plus, no se debe comenzar la administración de un IECA hasta 36 horas después de la última dosis de Hiperval<sup>®</sup> Plus.

El uso concomitante de Hiperval<sup>®</sup> Plus con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes tipo 2.

##### Interacciones previstas por las que no se recomienda la coadministración

Se deberá evitar el uso de Hiperval<sup>®</sup> Plus con un ARA II debido a que Hiperval<sup>®</sup> Plus contiene valsartán, un bloqueante del receptor de angiotensina II.

Se deberá evitar el uso de aliskiren en pacientes con insuficiencia renal (EGFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

##### Interacciones observadas que deben tenerse en cuenta

##### Estatinas

Datos obtenidos *in vitro* indican que el sacubitrilo inhibe los transportadores OATP1B1 y OATP1B3. Por consiguiente, Hiperval<sup>®</sup> Plus puede aumentar la exposición sistémica a sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 tales como las estatinas. La coadministración de Hiperval<sup>®</sup> Plus llega a duplicar la C<sub>max</sub> de la atorvastatina y sus metabolitos, y el ABC es hasta 1,3 veces mayor. Se debe proceder con precaución cuando se coadministra Hiperval<sup>®</sup> Plus y una estatina. No se observaron interacciones droga-droga clínicamente relevantes cuando se coadministraron simvastatina con Hiperval<sup>®</sup> Plus.

##### Sildenafilio

En pacientes con hipertensión arterial, la adición de una dosis única de sildenafilio al tratamiento con Hiperval<sup>®</sup> Plus en estado estacionario se asocia con una reducción de la tensión arterial mayor que la observada con Hiperval<sup>®</sup> Plus solo. Por consiguiente, se debe proceder con precaución cuando se comience a administrar sildenafilio u otro inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5) a pacientes en tratamiento con Hiperval<sup>®</sup> Plus.

##### Interacciones previstas que deben tenerse en cuenta

##### Diuréticos ahorradores de potasio

Al igual que otros fármacos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio, o sustitutos de la sal que contienen potasio puede producir incrementos en el potasio sérico y de creatinina. Si se coadministra Hiperval<sup>®</sup> Plus con estos fármacos, se recomienda vigilar la concentración sérica de potasio (ver Advertencias).

##### Fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) incluyendo a los Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (Inhibidores COX-2)

En los pacientes que son adultos mayores, con depleción del volumen (incluido aquellos en tratamiento con diuréticos), o con la función renal comprometida, el uso concomitante de AINEs, que incluyen los inhibidores COX-2 con Hiperval<sup>®</sup> Plus puede resultar en el empeoramiento de la función renal, incluso en una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Se deberá monitorear la función renal en forma periódica.

##### Litio

Se han informado incrementos reversibles en las concentraciones de litio sérico y toxicidad por litio durante la administración concomitante de litio con antagonistas del receptor de angiotensina II. Se deberán monitorear los niveles de litio sérico durante el uso concomitante con Hiperval<sup>®</sup> Plus. Si también se está administrando un diurético, puede haber aún mayor riesgo de toxicidad del litio.

##### Transportadores

El metabolito farmacológicamente activo del sacubitrilo (LBQ657) y valsartán son sustratos de OATP1B1, OATP1B3 y OAT3; valsartán es también sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 2 (MRP2). Por consiguiente, la coadministración de Hiperval<sup>®</sup> Plus y un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (Ej: rifampicina, ciclosporina) o MPR2 (ej.: ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica al LBQ657 o al valsartán, respectivamente. Se debe proceder con el cuidado adecuado cuando se comience o finalice un tratamiento concomitante con alguno de estos fármacos.

##### Interacciones no significativas

No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas con la coadministración de Hiperval<sup>®</sup> Plus y furosemida, digoxina, warfarina, hidrocloro-

- Función renal alterada  
- Hiperpotasemia

##### Insuficiencia cardiaca en adultos

La insuficiencia cardiaca en adultos fue evaluada en un estudio clínico, los pacientes debían completar períodos secuenciales de preinclusión de enalapril y sacubitrilo-valsartán de 15 y 29 días de mediana, respectivamente, antes de ingresar al período aleatorizado doble ciego que comparó sacubitrilo-valsartán y enalapril. Durante el período de preinclusión con enalapril, el 10,5% de los pacientes suspendieron permanentemente el estudio, 5,6% debido a un evento adverso, más comúnmente disfunción renal (1,7%), hiperpotasemia (1,7%) e hipotensión (1,4%).

Durante el período de preinclusión de sacubitrilo-valsartán, un 10,4% adicional de los pacientes interrumpieron permanentemente el tratamiento, un 5,9% debido a un evento adverso, más comúnmente disfunción renal (1,8%), hipotensión (1,7%) e hiperpotasemia (1,3%). Debido a este diseño de rodaje, las tasas de reacciones adversas descritas a continuación son menores de lo esperado en la práctica. En el período doble ciego, se evaluó la seguridad en 4.203 pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán y 4.229 tratados con enalapril. Los pacientes asignados al azar a sacubitrilo-valsartán recibieron tratamiento durante hasta 4,3 años, con una duración media de exposición de 24 meses; 3.271 pacientes fueron tratados durante más de un año. La interrupción del tratamiento debido a un evento adverso durante el período de doble ciego ocurrió en el 10,7% de los pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán y en 12,2% de los pacientes que recibieron enalapril.

Las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia de ≥ 5% en pacientes que fueron tratados con sacubitrilo-valsartán en el período doble ciego del estudio clínico se muestran en la Tabla 2.

La incidencia de angioedema fue del 0,1% en los períodos de rodaje de enalapril y Hiperval<sup>®</sup> Plus. En el período doble ciego, la incidencia de angioedema fue mayor en los pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán que con enalapril (0,5% y 0,2%, respectivamente). La incidencia de angioedema en pacientes de tez negra fue del 2,4% con sacubitrilo-valsartán y del 0,5% con enalapril.

Se notificó ortostasis en el 2,1% de los pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán en comparación con el 1,1% de los pacientes tratados con enalapril durante el período doble ciego del estudio clínico. Se notificaron caídas en el 1,9% de los pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán en comparación con el 1,3% de los pacientes tratados con enalapril.

Tabla 2. Reacciones adversas informadas en ≥5% de los pacientes tratados sacubitrilo-valsartán en el período doble ciego

	Sacubitrilo-Valsartán (%)	Enalapril (%)
Hipotensión	18	12
Hiperpotasemia	12	14
Tos	9	13
Mareo	6	5
Insuficiencia renal / insuficiencia renal aguda	5	5

En este ensayo clínico, no se identificaron nuevas reacciones adversas.

##### Insuficiencia cardiaca pediátrica

Las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos <18 años capaces de tragar comprimidos, con un peso mayor a 40 kg que recibieron tratamiento con sacubitrilo-valsartán fueron consistentes con las observadas en pacientes adultos.

##### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Ver en mayor detalle angioedema, hiperpotasemia, hipotensión e insuficiencia renal, en la sección Advertencias.

##### Anormalidades de laboratorio

##### Hemoglobina y hematocritos

Se observaron disminuciones en la hemoglobina / hematocrito de > 20% en aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con Hiperval<sup>®</sup> Plus y enalapril.

Se observaron disminuciones en la hemoglobina / hematocrito de > 20% en aproximadamente el 7% de los pacientes tratados con Hiperval<sup>®</sup> Plus y el 9% de los pacientes tratados con valsartán en el período doble ciego de un estudio clínico.

##### Creatinina sérica

Se observaron aumentos en la creatinina sérica de > 50% en aproximadamente el 16% de los pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán y enalapril.

Durante el período de doble ciego de un estudio clínico, aproximadamente el 17% de los pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán y el 21% de los pacientes tratados con valsartán tuvieron aumentos en la creatinina sérica de > 50%.

##### Potasio sérico

Se observaron concentraciones de potasio > 5,5 mEq / L en aproximadamente el 16% de los pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán y enalapril.

Durante el período doble ciego de un estudio clínico, aproximadamente el 18% de los pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán y el 20% de los pacientes tratados con valsartán tenían concentraciones de potasio > 5,5 mEq / L.

##### SOBREDOSIFICACIÓN

Existen datos limitados disponibles referidos a la sobredosificación con sacubitrilo-valsartán en humanos. En los voluntarios sanos, se estudiaron las dosis únicas de 583 mg de sacubitrilo/617 mg de valsartán, y las dosis múltiples de 437 mg de sacubitrilo/463 mg de valsartán (14 días), que fueron bien toleradas.

La hipotensión es el resultado más probable de la sobredosificación debido a los efectos hipotensores de Hiperval<sup>®</sup> Plus. Se deberá proporcionar un tratamiento sintomático.

Es improbable que se puedan eliminar las drogas de Hiperval<sup>®</sup> Plus mediante hemodiálisis debido a su gran capacidad para unirse a las proteínas.

tiazida, amlodipino, metformina, omeprazol, carvedilol, nitroglicerina por vía intravenosa o una asociación de levonorgestrel y etinilestradiol. No se prevé ninguna interacción con atenolol, indometacina, glibenclamida ni cimetidina.

#### Interacciones con el CYP450:

Los estudios de metabolismo *in vitro* indican que el riesgo de interacciones farmacológicas relacionadas con el CYP450 es bajo porque las isoformas de este citocromo desempeñan un papel limitado en el metabolismo de Hiperval<sup>®</sup> Plus no induce ni inhibe las isoformas de CYP450 (ver: Características Farmacológicas/Propiedades farmacocinéticas).

#### Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad

##### Resumen de los riesgos

Como ocurre con otros fármacos que también actúan directamente sobre el SRAA, no se debe utilizar Hiperval<sup>®</sup> Plus durante el embarazo.

##### Embarazo

Mujeres en edad fértil (y medidas anticonceptivas, si aplica)

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y hasta una semana después de la última dosis de Hiperval<sup>®</sup> Plus.

Hiperval<sup>®</sup> Plus puede causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal fetal y aumenta la morbilidad y muerte fetal y neonatal.

La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinan las anomalías fetales después de la exposición al uso de antihipertensivos en el primer trimestre no han distinguido los fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. En estudios de reproducción animal, el tratamiento con Hiperval<sup>®</sup> Plus durante la organogénesis resultó en un aumento de la letalidad embrionofetal en ratas y conejas, y teratogenicidad en conejas. Cuando se detecta un embarazo, se deberá considerar un tratamiento con un fármaco alternativo e interrumpir Hiperval<sup>®</sup> Plus. Sin embargo, si no existe ninguna alternativa adecuada al tratamiento con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina, y si se considera que el fármaco salva la vida de la madre, se deberá informar a la mujer embarazada sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es de 2% al 4% y de 15-20%, respectivamente.

##### Lactancia

No existe información alguna referida a la presencia de sacubitrilo/valsartán en la leche humana, a los efectos sobre los lactantes amamantados ni a los efectos sobre la producción de leche. Se observó que sacubitrilo/valsartán está presente en la leche de las ratas. Debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes amamantados a partir de la exposición a sacubitrilo/valsartán, se deberá informar a las mujeres que amamantan que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Hiperval<sup>®</sup> Plus. Es preciso decidir si se deja de amamantar o bien se deja de recibir Hiperval<sup>®</sup> Plus durante la lactancia, teniendo en cuenta la importancia de este medicamento para la madre.

##### Consideraciones Clínicas

##### Reacciones adversas fetales/neonatales

El oligohidramnios en las mujeres embarazadas que utilizan fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina en el segundo y tercer trimestre del embarazo puede resultar en lo siguiente: función renal fetal reducida que derive en anuria e insuficiencia renal, hipoplasia pulmonar fetal, deformaciones esqueléticas, incluso hipoplasia craneal, hipotensión y muerte.

Se deberán realizar ecografías seriadas para evaluar el entorno intraamniótico. Las pruebas fetales pueden ser adecuadas, dependiendo de la semana de gestación. Sin embargo, los pacientes y los médicos deberán tener presente que es posible que el oligohidramnios no se manifieste sino hasta después de que el feto hubiera sufrido un daño irreversible sostenido. Si se observa la presencia de oligohidramnios, se deberá considerar un tratamiento con un fármaco alternativo.

Se deberá observar de cerca a los neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a Hiperval<sup>®</sup> Plus para detectar la presencia de hipotensión, oliguria e hipercalemia. En los neonatos con antecedentes de exposición intrauterina a Hiperval<sup>®</sup> Plus si se produce oliguria o hipotensión, se deberá evaluar la presión arterial y la perfusión renal. Puede que sea necesario realizar exsanguinotransfusiones o diálisis como medio para revertir la hipotensión y reemplazar la función renal.

##### Empleo en pediatría

La seguridad y eficacia de sacubitrilo-valsartán en pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca menores a 18 años, que pesen 40 kg o más y que puedan tragar comprimidos enteros, están respaldadas por la reducción respecto del valor inicial a las 12 semanas del NT-proBNP en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego.

##### Empleo en ancianos

No se observaron diferencias farmacocinéticas relevantes en pacientes adultos mayores (≥65 años) o muy mayores (≥75 años) en comparación con la población general.

##### Empleo en insuficiencia hepática

No se requiere el ajuste de las dosis cuando se administra Hiperval<sup>®</sup> Plus a pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación A de Child-Pugh). La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clasificación B de Child Pugh) es de 24/26 mg dos veces por día. No se recomienda el uso de Hiperval<sup>®</sup> Plus en pacientes con insuficiencia hepática severa (Clasificación C de Child-Pugh), debido a que no se realizaron estudios en estos pacientes.

##### Empleo en insuficiencia renal

No se requiere el ajuste de las dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (EGFR 60 a 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) a moderada (EGFR 30 a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal severa (EGFR <30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) es de 24/26 mg dos veces por día (ver Posología/Dosificación - Modo de administración y Advertencias).

##### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas clínicamente significativas que aparecen en otras secciones del prospecto incluyen:

- Angioedema  
- Hipotensión

##### Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247  
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

##### PRESENTACIÓN

Hiperval<sup>®</sup> Plus 50 mg: Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.  
Hiperval<sup>®</sup> Plus 100 mg: Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.  
Hiperval<sup>®</sup> Plus 200 mg: Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

##### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener en su envase original a temperatura no mayor a 30°C. Proteger de la humedad.

##### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE PRODUCTO ESTÁ BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIEGOS CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE LOS PACIENTES.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N° 59324

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234 o bien comunicarse con Laboratorios RICHMOND al teléfono (11) 5555-1600 o al correo [farmacovigilancia@richmondlab.com](mailto:farmacovigilancia@richmondlab.com)

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.  
Calle 3 N° 519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.  
Director Técnico: Pablo Da Pos - Farmacéutico.

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta.”

Fecha de revisión última: 28/10/2021