Entresto

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Entresto 24 mg/26 mg, comprimés pelliculés
Entresto 49 mg/51 mg, comprimés pelliculés
Entresto 97 mg/103 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Entresto 24 mg/26 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 24,3 mg de sacubitril et 25,7 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

Entresto 49 mg/51 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 48,6 mg de sacubitril et 51,4 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

Entresto 97 mg/103 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 97,2 mg de sacubitril et 102,8 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Entresto 24 mg/26 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé violet blanc, ovale, biconvexe, à bords biseautés, non sécable, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « LZ » sur l'autre face. Dimensions approximatives du comprimé de 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 49 mg/51 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé jaune pâle, ovale, biconvexe, à bords biseautés, non sécable, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « L1 » sur l'autre face. Dimensions approximatives du comprimé de 13,1 mm x 5,2 mm.

Entresto 97 mg/103 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rose clair, ovale, biconvexe, à bords biseautés, non sécable, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « L11 » sur l'autre face. Dimensions approximatives du comprimé de 15,1 mm x 6,0 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Insuffisance cardiaque chez l'adulte

Entresto est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite (voir rubrique 5.1).

Insuffisance cardiaque pédiatrique

Entresto est indiqué chez les enfants et adolescents âgés d'un an ou plus dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Observations générales
Entresto ne doit pas être administré de façon concomitante avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (ARAII). Compte tenu du risque potentiel d'angiœdème lors de l'administration concomitante d'un IEC, il doit être initié au moins 36 heures après l'arrêt du traitement par IEC (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Le valsartan contenu dans Entresto a une bioéquivalence supérieure à celle du valsartan contenu dans d'autres formulations de comprimés commercialisés (voir rubrique 5.2).

En cas d'oubli d'une dose d'Entresto, le patient doit prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

Insuffisance cardiaque chez l'adulte
La dose initiale recommandée d'Entresto est d'un comprimé de 49 mg/51 mg deux fois par jour, à l'exception des situations décrites ci-dessous. La dose d'Entresto doit être doublée toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la dose cible de 97 mg/103 mg deux fois par jour, en fonction de la tolérance du patient (voir rubrique 5.1).

En cas de problèmes de tolérance (pression artérielle systolique [PAS] ≤95 mmHg, hypotension symptomatique, hyperkaliémie, altération de la fonction rénale), une adaptation posologique des traitements concomitants, une diminution temporaire de la dose ou un arrêt d'Entresto est recommandé (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude PARADIGM-HF, Entresto était administré en remplacement d'un IEC ou d'autres ARAII et en association avec d'autres thérapies de l'insuffisance cardiaque (voir rubrique 5.1). Compte-tenu de l'expérience limitée chez les patients n'étant pas actuellement traités par un IEC ou un ARAII, ou prenant ces médicaments à faible dose, une dose initiale de 24 mg/26 mg deux fois par jour d'Entresto et une lente augmentation de la dose (doublement de la posologie toutes les 3 à 4 semaines) sont recommandées chez ces patients (voir « TITRATION » en rubrique 5.1).

Le traitement ne doit pas être initié chez les patients ayant une kaliémie >5,4 mmol/l ou une PAS <100 mmHg (voir rubrique 4.4). Une dose initiale de 24 mg/26 mg deux fois par jour doit être envisagée chez les patients ayant une PAS comprise entre 100 et 110 mmHg.

Insuffisance cardiaque pédiatrique
Le tableau 1 présente la dose recommandée pour les patients pédiatriques. La dose recommandée doit être prise oralement deux fois par jour. La dose d'Entresto doit être augmentée toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la dose cible, en fonction de la tolérance du patient.

Entresto sous forme de comprimés pelliculés n'est pas adapté aux enfants de moins de 40 kg. Entresto sous forme de granulés est disponible pour ces patients.

Tableau 1 Recommandations de titration de dose

Poids du patient	A administrer deux fois par jour			
	Moitié de la dose initiale*	Dose initiale	Dose intermédiaire	Dose cible
Enfants de moins de 40 kg	0,8 mg/kg#	1,6 mg/kg#	2,3 mg/kg#	3,1 mg/kg#
Enfants de 40 kg à moins de 50 kg	0,8 mg/kg#	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Enfants de 50 kg et plus	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* La moitié de la dose initiale est recommandée chez les patients non traités par un IEC ou un ARA II ou ayant pris des faibles doses de ces derniers, chez les patients ayant une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) <60 mL/min/1,73 m²) et chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (voir « Populations particulières »).
#0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg et 3,1 mg/kg correspondent à la quantité combinée de sacubitril et de valsartan et doivent être administrés sous forme de granulés.

Chez les patients actuellement non traités par un IEC ou un ARA II ou prenant des faibles doses de ces derniers, la moitié de la dose initiale est recommandée. Pour les enfants de 40 kg à moins de 50 kg, une dose initiale de 0,8 mg/kg deux fois par jour (sous forme de granulés) est recommandée. Après initiation, la dose doit être augmentée jusqu'au palier suivant en suivant les recommandations de titration de dose du Tableau 1 et être ajustée toutes les 3 à 4 semaines.

Par exemple, un patient pédiatrique pesant 25 kg non traité précédemment par un IEC doit débuter avec la moitié de la dose initiale standard, correspondant à 20 mg (25 kg x 0,8 mg/kg) deux fois par jour, sous forme de granulés. Après avoir arrondi au nombre le plus proche de gélules entières, cela correspond à 2 gélules de sacubitril/valsartan de 6 mg/6 mg deux fois par jour.

Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients ayant une kaliémie >5,3 mmol/l ou une PAS <5ème percentile de l'âge du patient. Si les patients présentent des problèmes de tolérance (PAS <5ème percentile de l'âge du patient, hypotension symptomatique, hyperkaliémie, dysfonctionnement rénal), un ajustement des médicaments concomitants, une diminution temporaire de la dose ou l'arrêt d'Entresto est recommandé (voir rubrique 4.4).

Populations particulières
Sujets âgés
La dose doit être adaptée à l'état de la fonction rénale du patient âgé.

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe de 60-90 ml/min/1,73 m^2).

La moitié de la dose initiale doit être envisagée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe de 30-60 ml/min/1,73 m^2). L'expérience clinique étant très limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m^2) (voir rubrique 5.1), Entresto doit être administré avec précaution et la moitié de la dose initiale est recommandée. Chez les enfants de 40 kg à moins de 50 kg, une dose initiale de 0,8 mg/kg deux fois par jour (sous forme de granulés) est recommandée. Après initiation, la dose doit être augmentée en suivant les recommandations de titration toutes les 2 à 4 semaines.

Il n'y a pas d'expérience chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale et l'administration d'Entresto n'est pas recommandée.

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh).

En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou ayant des valeurs des aspartate aminotransférase (ASAT)/alanine aminotransférase (ALAT) deux fois supérieures à la limite normale supérieure, Entresto doit être utilisé avec précaution chez ces patients et la moitié de la dose initiale est recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Chez les enfants de 40 kg à moins de 50 kg, une dose initiale de 0,8 mg/kg deux fois par jour (sous forme de granulés) est recommandée. Après initiation, la dose doit être augmentée en suivant les recommandations de titration toutes les 2 à 4 semaines.

Entresto est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, d'une cirrhose biliaire ou d'une cholestase (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité d'Entresto chez les enfants de moins de 1 an n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie orale.
Entresto peut être administré pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2). Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau. Le fractionnement ou l'écrasement des comprimés n'est pas recommandé.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Utilisation concomitante d'IEC (voir rubriques 4.4 et 4.5). Entresto ne doit être administré que 36 heures après l'arrêt de l'IEC.
- Antécédent d'angiœdème lié à un traitement antérieur par IEC ou ARA II (voir rubrique 4.4).
- Angiœdème héréditaire ou idiopathique (voir rubrique 4.4)
- Utilisation concomitante de médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFGe < 60 ml/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire ou cholestase (voir rubrique 4.2).
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

- L'association de sacubitril/valsartan avec un IEC est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angiœdème (voir rubrique 4.3). Sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose d'IEC. En cas d'arrêt de traitement par sacubitril/valsartan, le traitement par IEC ne devra être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).
- L'association de sacubitril/valsartan avec des inhibiteurs directs de la rénine, tel que l'aliskiren n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). L'association de sacubitril/valsartan avec des produits contenant de l'aliskiren chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFGe < 60 ml/min/1,73 m^2) est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5).
- Entresto contient du valsartan, et ne doit donc pas être administré avec un produit contenant un autre ARAII (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Hypotension

Le traitement ne doit pas être initié tant que la PAS n'est pas ≥100 mmHg pour l'adulte ou ≥5ème percentile de PAS de l'âge du patient dans la population pédiatrique. Les patients ayant une PAS inférieure à ces valeurs n'ont pas été étudiés (voir rubrique 5.1). Des cas d'hypotension symptomatique ont été rapportés chez des patients adultes traités par sacubitril/valsartan lors des études cliniques (voir rubrique 4.8), en particulier chez les patients≥65 ans, chez les patients ayant une maladie rénale et chez ceux ayant une PAS basse (<112 mmHg). Lors de l'initiation du traitement ou l'adaptation de dose de sacubitril/valsartan, la pression artérielle doit être surveillée en routine. En cas d'hypotension, une diminution de dose ou un arrêt temporaire de sacubitril/valsartan est recommandé (voir rubrique 4.2). L'ajustement de la posologie des diurétiques, des traitements antihypertenseurs concomitants et le traitement des autres causes de l'hypotension (par exemple, l'hypovolémie) doivent être envisagés. Une hypotension symptomatique est plus susceptible de survenir en cas d'hypovolémie, par exemple à la suite d'un traitement diurétique, d'un régime alimentaire hyposodé, d'une diarrhée ou de vomissements. La déplétion sodique et/ou volémique doit être corrigée avant d'instaurer le traitement par sacubitril/valsartan, néanmoins ces mesures doivent être évaluées avec précaution en tenant compte du risque de surcharge volémique.

Insuffisance rénale

La fonction rénale des patients atteints d'insuffisance cardiaque doit toujours être évaluée. Les patients atteints d'insuffisance rénale légère et modérée ont plus de risque de développer une hypotension (voir rubrique 4.2). L'expérience clinique est limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m^2) et ils peuvent être plus exposés à un risque d'hypotension (voir rubrique 4.2). Il n'y a pas d'expérience chez les patients en insuffisance rénale terminale et l'administration de sacubitril/valsartan n'est pas recommandée.

Dégradation de la fonction rénale

L'administration de sacubitril/valsartan peut être associée à une dégradation de la fonction rénale. Ce risque peut être accru par la déshydratation ou l'utilisation concomitante d'antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voir rubrique 4.5). Une diminution de dose doit être envisagée chez les patients qui développent une diminution cliniquement significative de la fonction rénale.

Hyperkaliémie

Le traitement ne doit pas être initié si la kaliémie est >5,4 mmol/l chez les patients adultes et >5,3 mmol/l chez les patients pédiatriques. L'administration de sacubitril/valsartan peut être associée à un risque accru d'hyperkaliémie bien qu'une hypokaliémie puisse aussi survenir (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller la kaliémie, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une insuffisance rénale, un diabète, un hypoaldostéronisme ou chez ceux ayant un régime alimentaire riche en potassium ou prenant des antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes (voir rubrique 4.2). En cas d'hyperkaliémie cliniquement significative, une adaptation des traitements concomitants, une diminution de la posologie ou un arrêt est recommandé. En cas de kaliémie >5,4 mmol/l, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Angiœdème

Des cas d'angiœdème sont survenus chez des patients traités par sacubitril/valsartan. En cas d'angiœdème, le traitement par sacubitril/valsartan doit être arrêté immédiatement. Un traitement et une surveillance appropriés doivent être mis en place jusqu'à la disparition totale et durable des signes et symptômes. Il ne doit pas être ré-administré. Dans les cas confirmés d'angiœdème où l'œdème était limité au visage et aux lèvres, celui-ci a disparu généralement sans traitement, bien que des antihistaminiques se soient avérés utiles pour soulager les symptômes.

Un angiœdème associé à un œdème laryngé peut s'avérer fatal. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible d'entraîner une obstruction des voies respiratoires, un traitement approprié, tel qu'une injection de solution d'adrénaline à 1 mg/1 ml (de 0,3 ml à 0,5 ml) et/ou des mesures visant à dégager les voies respiratoires, doivent être administrées rapidement.

L'administration de sacubitril/valsartan chez les patients ayant des antécédents connus d'angiœdème n'a pas été étudiée. Ces patients étant plus exposés au risque d'angiœdème, l'administration de sacubitril/valsartan doit se faire avec prudence. Sacubitril/valsartan est contre-indiqué chez les patients ayant un antécédent d'angiœdème lié à un traitement antérieur par IEC ou ARA II ou chez ceux ayant des angiœdèmes héréditaires ou idiopathiques (voir rubrique 4.3).

Les patients noirs présentent un risque accru de développer un angiœdème (voir rubrique 4.8).

Des angiœdèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le valsartan (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angiœdème intestinal est diagnostiqué, sacubitril/valsartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Sténose de l'artère rénale

Sacubitril/valsartan peut augmenter l'urémie et la créatininémie chez les patients présentant une sténose artérielle rénale unilatérale ou bilatérale. Une prudence particulière s'impose en cas de sténose de l'artère rénale et une surveillance de la fonction rénale est recommandée.

Patients de classe fonctionnelle New York Heart Association (NYHA) IV

En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients de classe fonctionnelle NYHA IV, l'initiation du traitement par sacubitril/valsartan devra être effectuée avec précaution chez ces patients.

Peptide natriurétique de type B (BNP)

Le BNP n'est pas un biomarqueur approprié chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque traités par sacubitril/valsartan car c'est un substrat de la néprilysine (voir rubrique 5.1).

Patients ayant une insuffisance hépatique

L'expérience clinique est limitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou ayant des valeurs d'ASAT/ALAT deux fois supérieures à la limite normale supérieure. Chez ces patients, l'exposition peut être augmentée et la sécurité d'emploi n'est pas établie. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'administration chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2). Sacubitril/valsartan est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, une cirrhose biliaire ou une cholestase (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3).

Troubles psychiatriques

Des évènements psychiatriques tels que des hallucinations, une paranoïa et des troubles du sommeil, dans un contexte d'évènements psychotiques, ont été associés à l'utilisation du sacubitril/valsartan. Si un patient présente de tels évènements, l'arrêt du traitement par sacubitril/valsartan doit être envisagé.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 97 mg/103 mg, c-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions entraînant une contre-indication

IEC
L'utilisation concomitante de sacubitril/valsartan avec des IEC est contre-indiquée, car l'inhibition concomitante de la néprilysine et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut accroître le risque d'angiœdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose d'IEC. Le traitement par IEC ne doit être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Aliskiren
L'utilisation concomitante de sacubitril/valsartan avec des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFGe < 60 ml/min/1,73 m^2) (voir rubrique 4.3). L'association de sacubitril/valsartan avec des inhibiteurs directs de la rénine tel que l'aliskiren n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). L'association de sacubitril/valsartan avec l'aliskiren est potentiellement associée à une fréquence plus élevée d'effets indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et une altération de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aigüe) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Interactions en raison desquelles l'utilisation concomitante est déconseillée

Sacubitril/valsartan contient du valsartan, et ne doit donc pas être administré avec un produit contenant un autre ARAII (voir rubrique 4.4).

Interactions nécessitant des précautions

Substrats d'OATP1B1 et OATP1B3, par exemple les statines
Les données *in vitro* indiquent que le sacubitril a un effet inhibiteur sur les transporteurs OATP1B1 et OATP1B3. Par conséquent Entresto peut augmenter l'exposition systémique aux substrats d'OATP1B1, d'OATP1B3 tels que les statines. L'administration concomitante de sacubitril/valsartan augmente la C_{max} de l'atorvastatine et de ses métabolites jusqu'à 2 fois et l'ASC jusqu'à 1,3 fois. Une prudence particulière s'impose en cas d'administration concomitante de sacubitril/valsartan avec des statines. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante d'Entresto avec la simvastatine.

Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) dont le sildénafil
À l'état d'équilibre, l'ajout d'une dose unique de sildénafil au traitement par sacubitril/valsartan chez des patients hypertendus a été associé à une baisse de la pression artérielle significativement plus importante que celle observée lors de l'administration de sacubitril/valsartan seul. Par conséquent, une prudence particulière s'impose en cas d'administration de sildénafil ou d'autres inhibiteurs de la PDE5 chez des patients traités par sacubitril/valsartan.

Potassium
L'utilisation concomitante de diurétiques antikaliurétiques (triamtérène, amiloride), d'antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes (par exemple spironolactone, éplérénone), de suppléments potassiques, de substituts de sel contenant du potassium ou d'autres produits (tel que l'héparine) peut entraîner une augmentation de la kaliémie et une augmentation de la créatininémie. En cas de traitement concomitant de sacubitril/valsartan avec ces médicaments, une surveillance de la kaliémie est recommandée (voir rubrique 4.4).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (inhibiteurs de la COX-2)
Chez les patients âgés, les patients présentant une déplétion volémique (y compris ceux sous traitement diurétique) ou les patients dont la fonction rénale est altérée, l'utilisation concomitante de sacubitril/valsartan et d'AINS peut entraîner un risque accru de dégradation de la fonction rénale. Par conséquent, une surveillance de la fonction rénale en cas d'instauration ou de modification du traitement chez les patients traités par sacubitril/valsartan qui prennent des AINS de façon concomitante est recommandée (voir rubrique 4.4).

Lithium
Des augmentations réversibles de la lithémie et de sa toxicité ont été observées lors de l'administration concomitante de lithium avec des IEC ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II dont le sacubitril/valsartan. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée. Si une telle association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée. Si un diurétique est également administré, le risque de toxicité liée au lithium pourrait être encore plus important.

Furosémide
L'administration concomitante de sacubitril/valsartan et de furosémide n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de sacubitril/valsartan mais a diminué la C_{max} et l'ASC du furosémide de 50 % et 28 % respectivement. Bien que le volume urinaire n'ait pas été modifié de façon significative, l'excrétion urinaire de sodium a été diminuée dans les 4 heures et 24 heures suivant leur administration concomitante. La dose moyenne journalière de furosémide n'a pas été modifiée par rapport à la dose initiale jusqu'à la fin de l'étude PARADIGM-HF chez les patients traités par sacubitril/valsartan.

Dérivés nitrés, par exemple nitroglycérine
Il n'y a pas eu d'interaction entre sacubitril/valsartan et la nitroglycérine administrée par voie intraveineuse en ce qui concerne la réduction de la pression artérielle. L'administration concomitante de nitroglycérine et de sacubitril/valsartan a été associée à une différence de la fréquence cardiaque de 5 bpm en comparaison à l'administration de nitroglycérine seule. Un effet similaire sur la fréquence cardiaque peut survenir lorsque sacubitril/valsartan est administré de façon concomitante avec des dérivés nitrés administrés par voies sublinguale, orale ou transdermique. En général, une adaptation de dose n'est pas nécessaire.

Transporteurs OATP et MRP2
Le métabolite actif du sacubitril (LBQ657) et le valsartan sont des substrats d'OATP1B1, OATP1B3, OAT1 et OAT3 ; le valsartan est aussi un substrat du MRP2. Par conséquent, l'administration concomitante de sacubitril/valsartan avec des inhibiteurs d'OATP1B1, OATP1B3 ou d'OAT3 (comme la rifampicine ou la ciclosporine), d'OAT1 (comme le ténofovir, le cidofovir) ou de MRP2 (comme le ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique du LBQ657 ou du valsartan. Une surveillance adaptée doit être faite lors de l'initiation ou de l'arrêt de traitement avec de tels médicaments.

Metformine
L'administration concomitante de sacubitril/valsartan et de la metformine a diminué la C_{max} et l'ASC de la metformine de 23 %. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue. Par conséquent, l'état clinique du patient doit être évalué lors de l'initiation du traitement par sacubitril/valsartan chez des patients recevant de la metformine.

Interaction non significative

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de sacubitril/valsartan et de digoxine, warfarine, hydrochlorothiazide, amlodipine, oméprazole, carvédilol ou une association de lévonorgestrel/éthinylestradiol.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'administration de sacubitril/valsartan n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse et elle est contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Valsartan
Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité suite à l'exposition aux IEC pendant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes, néanmoins une augmentation légère du risque ne peut être exclue. Alors qu'il n'y a pas de données épidémiologiques contrôlées sur le risque avec les ARAII, des risques similaires peuvent exister avec cette classe de médicament. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, les patientes envisageant une grossesse doivent prendre des traitements antihypertenseurs alternatifs avec un profil de sécurité établi chez les femmes enceintes. Lorsque la grossesse est confirmée, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif doit être initié. L'exposition à un traitement par ARAII pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse est connue pour induire une foetotoxicité chez l'homme (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retardement de l'ossification crânienne) et toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

En cas d'exposition aux ARAII à partir du deuxième trimestre de grossesse, un contrôle de la fonction rénale et du crâne par ultrasons est recommandé. Les nourrissons nés de femmes ayant pris des ARAII doivent être étroitement observés pour l'hypotension (voir rubrique 4.3).

Sacubitril
Il n'existe pas de données concernant l'administration de sacubitril chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Sacubitril/valsartan
Il n'existe pas de données concernant l'administration de sacubitril/valsartan chez la femme enceinte. Les études chez l'animal avec sacubitril/valsartan ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Selon les données disponibles limitées, sacubitril et son métabolite actif LBQ657 sont excrétés dans le lait maternel en quantité très faible, avec une dose relative estimée pour le nourrisson de 0,01 % pour sacubitril et de 0,46 % pour le métabolite actif LBQ657 lorsqu'il est administré aux femmes allaitantes à une dose de 24 mg/26 mg de sacubitril/valsartan, deux fois par jour. Lors de ces analyses, valsartan était sous la limite de détection. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de sacubitril/valsartan chez les nouveaux-nés/nourrissons. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités, Entresto n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'effet de sacubitril/valsartan sur la fertilité humaine. Aucune altération de la fertilité n'a été mise en évidence lors des études réalisées chez des rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sacubitril/valsartan a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines, la survenue occasionnelle de vertiges ou de fatigue doit être prise en compte.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les adultes pendant le traitement par sacubitril/valsartan ont été l'hypotension (17,6 %), l'hyperkaliémie (11,6 %) et une altération de la fonction rénale (10,1 %) (voir rubrique 4.4). Des angiœdèmes ont été rapportés chez les patients traités avec sacubitril/valsartan (0,5 %) (voir description des effets indésirables spécifiques).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés selon le système de classification par organe et au sein de chaque classe par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, <1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Terme préférentiel	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperkaliémie*	Très fréquent
	Hypokaliémie	Fréquent
	Hypoglycémie	Fréquent
	Hyponatrémie	Peu fréquent
Troubles psychiatriques	Hallucinations**	Rare
	Troubles du sommeil	Rare
	Paranoïa	Très rare
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse	Fréquent
	Céphalée	Fréquent
	Syncope	Fréquent
	Sensation vertigineuse posturale	Peu fréquent
	Myoclonie	Fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Fréquent
Affections vasculaires	Hypotension*	Très fréquent
	Hypotension orthostatique	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent
	Nausées	Fréquent
	Gastrite	Fréquent
	Angiœdème intestinal	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Peu fréquent
	Rash	Peu fréquent
	Angiœdème*	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Altération de la fonction rénale*	Très fréquent
	Insuffisance rénale (insuffisance rénale, insuffisance rénale aigue)	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Fréquent
	Asthénie	Fréquent

*Voir description d'effets indésirables spécifiques.
**Y compris les hallucinations auditives et visuelles

Description d'effets indésirables spécifiques

Angiœdème
Des cas d'angiœdème ont été rapportés chez des patients traités par sacubitril/valsartan. Dans PARADIGM-HF, des angiœdèmes ont été rapportés chez 0,5 % des patients traités par sacubitril/valsartan en comparaison à 0,2 % des patients traités par énalapril. Une incidence plus élevée des angiœdèmes a été observée chez les patients noirs traités par sacubitril/valsartan (2,4 %) et énalapril (0,5 %) (voir rubrique 4.4).

Hyperkaliémie et kaliémie
Dans l'étude PARADIGM-HF, l'hyperkaliémie et la kaliémie>5.4 mmol/l ont été rapportées chez 11,6 % et 19,7 % des patients traités par sacubitril/valsartan et chez 14,0 % et 21,1 % des patients traités par énalapril, respectivement.

Pression artérielle
Dans PARADIGM-HF, l'hypotension et les diminutions de pression artérielle systolique cliniquement significatives (<90 mmHg et diminution par rapport à l'état initial de >20 mmHg) ont été rapportées chez 17,6 % et 4,76 % des patients traités par sacubitril/valsartan en comparaison à 11,9 % et 2,67 % des patients traités par énalapril, respectivement.

Insuffisance rénale
Dans PARADIGM-HF, l'altération de la fonction rénale a été rapportée chez 10,1 % des patients traités par sacubitril/valsartan et 11,5 % des patients traités par énalapril.

Population pédiatrique

Dans l'étude PANORAMA-HF, la sécurité de sacubitril/valsartan a été évaluée dans une étude randomisée, contrôlée par un comparateur actif, d'une durée de 52 semaines portant sur 375 patients pédiatriques insuffisants cardiaques (IC) âgés de 1 mois à <18 ans par rapport à l'énalapril. Les 215 patients qui ont participé à l'étude de suivi à long terme en ouvert (PANORAMA-HF OLE) ont été traités pendant une durée médiane de 2,5 ans, pouvant aller jusqu'à 4,5 ans. Le profil de sécurité observé dans les deux études était similaire à celui observé chez les patients adultes. Les données de sécurité chez les patients âgés de 1 mois à <1 an étaient limitées.

Les données de sécurité disponibles dans la population pédiatrique ayant une insuffisance hépatique modérée ou une insuffisance rénale modérée à sévère sont limitées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les données disponibles concernant le surdosage chez l'homme sont limitées. Des doses uniques de 583 mg de sacubitril/617 mg de valsartan et des doses multiples de 437 mg de sacubitril/463 mg de valsartan (14 jours) ont été étudiées chez les volontaires sains adultes et ont été bien tolérées.

Le symptôme de surdosage le plus probable est l'hypotension liée à l'effet antihypertenseur de sacubitril/valsartan. Un traitement symptomatique doit être administré.

Il est peu probable que ce médicament puisse être éliminé par hémodialyse en raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARAII), autres associations, Code ATC: C09DX04.

Mécanisme d'action

Sacubitril/valsartan présente le mécanisme d'action d'un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine en inhibant à la fois la néprilysine (*neutral endopeptidase*, NEP) via le LBQ657, métabolite actif du promédicament sacubitril et en bloquant le récepteur de type 1 de l'angiotensine II (AT1) via le valsartan. Les effets cardiovasculaires complémentaires de sacubitril/valsartan chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont attribués à l'augmentation des peptides qui sont dégradés par la néprilysine tels que les peptides natriurétiques (NP) par LBQ657 et l'inhibition simultanée des effets de l'angiotensine II par le valsartan. Les NP exercent leurs effets physiologiques en activant des récepteurs membranaires à activité guanylate-cyclase, entraînant une augmentation des concentrations du second messager hormonal, la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Ceci peut entraîner une vasodilatation, une natriurèse et une diurèse, une augmentation de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal, une inhibition de la libération de rénine et d'aldostérone ainsi qu'une diminution de l'activité sympathique, et des effets anti-hypertrophique et anti-fibrotique.

Le valsartan empêche les effets néfastes cardiovasculaires et rénaux de l'angiotensine II en bloquant sélectivement les récepteurs AT1 ainsi que la libération d'aldostérone dépendante de l'angiotensine II. Cela prévient l'activation continue du système rénine-angiotensine-aldostérone et provoque une vasoconstriction, une rétention hydrosodée, une activation de la croissance et de la prolifération des cellules entraînant un remodelage cardiovasculaire mal adapté.

Effets pharmacodynamiques

Les effets pharmacodynamiques de sacubitril/valsartan ont été évalués après l'administration de doses uniques et multiples chez des sujets sains et chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque et sont en accord avec une inhibition simultanée de la néprilysine et du SRAA. Dans une étude de 7 jours menée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFEr), l'administration de sacubitril/valsartan a entraîné une augmentation initiale de la natriurèse, a augmenté le taux de GMPc urinaire et diminué les taux plasmatiques du peptide mi-régional pro-natriurétique auriculaire (MR-proANP) et du N-terminal pro peptide natriurétique de type B (NT-proBNP), en comparaison au valsartan. Dans une étude de 21 jours chez ces mêmes patients atteints d'ICFEr, sacubitril/valsartan a augmenté significativement les taux urinaires d'ANP et de GMPc et le taux plasmatique de GMPc et a diminué les taux plasmatiques de NT-proBNP, d'aldostérone et d'entholéline-1, par rapport à l'état initial. Le récepteur AT1 a aussi été bloqué comme le montre l'augmentation de l'activité rénine plasmatique et les concentrations de rénine plasmatiques. Dans l'étude PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan a diminué le taux de NT-proBNP et augmenté le taux plasmatique de BNP ainsi que le taux urinaire de GMPc de façon plus importante par rapport à l'énalapril. Dans l'étude PANORAMA-HF, une diminution du NT-proBNP a été observée aux semaines 4 et 12 pour le sacubitril/valsartan (40,2 % et 49,8 %) et l'énalapril (18,0 % et 44,9 %) par rapport à l'état initial. Les taux de NT-proBNP ont continué à diminuer tout au long de l'étude avec une diminution de 65,1 % pour le sacubitril/valsartan et 61,6 % pour l'énalapril à la semaine 52 par rapport à l'état initial. Le BNP n'est pas un biomarqueur approprié chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque traités par sacubitril/valsartan car c'est un substrat de la néprilysine (voir rubrique 4.4). Le NT-proBNP n'étant pas un substrat de la néprilysine, il est un biomarqueur plus adapté.

Dans une étude clinique approfondie de l'intervalle QTc menée chez des sujets masculins sains, des doses uniques de sacubitril/valsartan de 194 mg de sacubitril/206 mg de valsartan et 583 mg de sacubitril/617 mg de valsartan n'ont eu aucun effet sur la repolarisation cardiaque.

La néprilysine est l'une des enzymes impliquées dans la clairance du peptide β-amyloïde (Aβ) du cerveau et du liquide céphalo-rachidien (LCR). L'administration de sacubitril/valsartan à des sujets sains à raison de 194 mg de sacubitril/206 mg de valsartan une fois par jour pendant deux semaines a été accompagnée d'une augmentation de la concentration d'Aβ1-38 dans le LCR par rapport au placebo ; les concentrations d'Aβ1-40 et 1-42 dans le LCR n'ont pas été modifiées. La signification clinique de ces observations n'est pas connue (voir rubrique 5.3).

Efficacité et sécurité cliniques

Les dosages 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg et 97 mg/103 mg correspondent à 50 mg, 100 mg et 200 mg dans certaines publications.

PARADIGM-HF
PARADIGM-HF, l'étude pivot de phase III, était une étude multinationale, randomisée, en double aveugle, comparant sacubitril/valsartan à l'énalapril chez 8 442 patients, les deux ayant été administrés en complément d'un autre traitement contre l'insuffisance cardiaque à des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique de classe II-IV de la NYHA avec réduction de la fraction d'éjection (fraction d'éjection du ventricule gauche [FEVG] ≤ 40 %, amendée plus tard à ≤ 35 %). Le critère d'évaluation principal était un critère composite regroupant les décès d'origine cardiovasculaire (CV) ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (IC). Les patients ayant une PAS<100 mmHg, une insuffisance rénale sévère (DFGe <30 ml/min/1,73 m^2) et une insuffisance hépatique sévère étaient exclus au moment de la sélection et par conséquent n'ont pas été étudiés.

Avant inclusion dans l'étude, les patients étaient traités de façon optimale par un traitement de référence comprenant des IEC/ARA II (> 99 %), des bêta-bloquants (94 %), des antagonistes de l'aldostérone (58 %) et des diurétiques (82 %). La durée médiane du suivi était de 27 mois et les patients ont été traités pendant une période maximale de 4,3 ans.

Les patients devaient arrêter leur traitement par IEC ou ARA II pour entrer dans une période de présélection en simple aveugle pendant laquelle ils recevaient d'abord l'énalapril 10 mg deux fois par jour suivi d'un traitement en simple aveugle par sacubitril/valsartan 100 mg deux fois par jour, augmenté jusqu'à 200 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.8 pour les arrêts pendant cette période). Les patients ont ensuite été randomisés dans la période en double aveugle de l'étude pour recevoir sacubitril/valsartan 200 mg ou l'énalapril 10 mg deux fois par jour [sacubitril/valsartan (n=4 209) ; énalapril (n=4 233)].

L'âge moyen de la population étudiée était de 64 ans et 19 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Lors de la randomisation, 70 % des patients étaient en classe II de la NYHA, 24 % en classe III et 0,7 % en classe IV. La FEVG moyenne était de 29 % et 963 (11,4 %) patients avaient une FEVG initiale >35 % et ≤ 40 %.

Dans le groupe sacubitril/valsartan, 76 % des patients sont restés à la posologie cible de 200 mg deux fois par jour jusqu'à la fin de l'étude (dose journalière moyenne de 375 mg). Dans le groupe énalapril, 75 % des patients sont restés à la posologie cible de 10 mg deux fois par jour jusqu'à la fin de l'étude (dose journalière moyenne de 18,9 mg).

Sacubitril/valsartan était supérieur à l'énalapril en réduisant le risque de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 21,8 % par rapport à 26,5 % avec l'énalapril. Les réductions du risque absolu étaient de 4,7 % pour le critère composite des décès d'origine CV ou des hospitalisations pour IC, de 3,1 % pour la mortalité CV seule et de 2,8 % pour la 1ère hospitalisation pour IC seule. La réduction du risque relatif était de 20 % par rapport à l'énalapril (voir tableau 3). Cet effet a été observé précocement et s'est maintenu pendant toute la durée de l'essai (voir figure 1). Les deux composantes du critère ont contribué à la réduction du risque. La mort subite a contribué à 45 % des décès d'origine cardiovasculaire et a été diminuée de 20 % chez les patients traités par sacubitril/valsartan en comparaison aux patients traités par l'énalapril (hasard ratio [HR] : 0,80, p=0,0082). La défaillance cardiaque a contribué à 26 % des décès d'origine cardiovasculaire et a été diminuée de

21 % chez les patients traités par sacubitril/valsartan en comparaison aux patients traités par l'énalapril (HR : 0,79, p=0,0338).

Cette réduction du risque a été observée de façon cohérente et homogène dans l'ensemble des sous-groupes incluant : le sexe, l'âge, l'origine ethnique, la situation géographique, la classe de la NYHA (II/III), la fraction d'éjection, la fonction rénale, les antécédents de diabète ou d'hypertension artérielle, le traitement antérieur de l'insuffisance cardiaque et la fibrillation auriculaire.

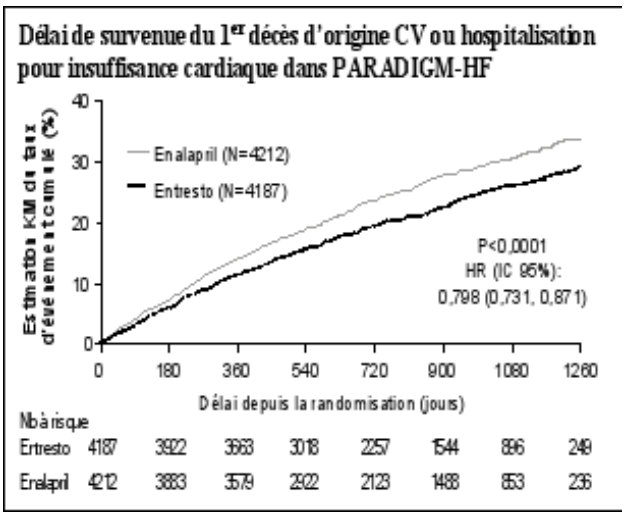
Sacubitril/valsartan a amélioré la survie en diminuant significativement la mortalité toutes causes confondues de 2,8 % (sacubitril/valsartan 17 %, énalapril 19,8 %). La réduction du risque relatif était de 16 % par rapport à l'énalapril (voir tableau 3).

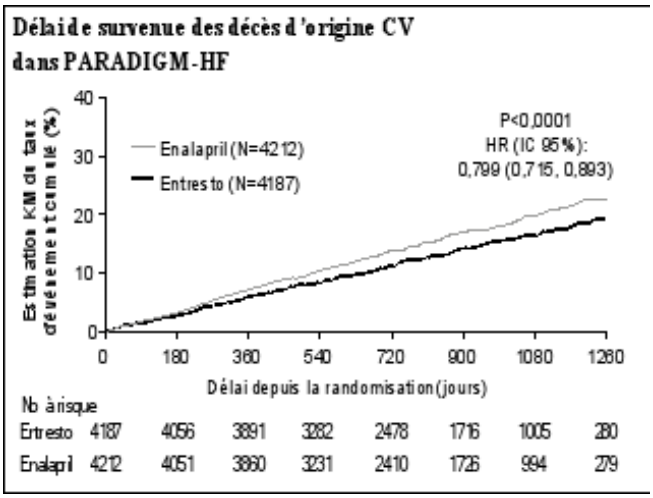
Tableau 3 Effet du traitement concernant le critère d'évaluation principal composite, ses composantes et la mortalité toutes causes confondues au cours de la période moyenne de suivi de 27 mois

	Sacubitril/ valsartan N = 4 187♯ n (%)	**Énalapril N = 4 212♯ n (%)**	**Hazard ratio (IC 95 %)**	**Réduction du Risque Relatif**	**Valeur de p *****
Critère d'évaluation principal composite regroupant la mortalité CV et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20 %	0,0000002
Composantes individuelles du critère d'évaluation principal composite					
Mortalité CV **	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20 %	0,00004
Première hospitalisation pour insuffisance cardiaque	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21 %	0,00004
Critère d'évaluation secondaire					
Mortalité toutes causes confondues	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16 %	0,0005

* Le critère d'évaluation principal a été défini comme le délai de survenue du premier événement de décès d'origine CV ou d'hospitalisations pour IC.
** Les décès d'origine CV incluent tous les patients décédés jusqu'à la date limite, qu'ils aient été hospitalisés ou non.
*** Valeur p unilatérale.
♯ Échantillon complet d'analyse (Full Analysis Set, FAS)

Figure 1 Courbes de Kaplan-Meier du critère d'évaluation principal composite et de la mortalité cardiovasculaire





TITRATION
TITRATION était une étude de tolérance, d'une durée de 12 semaines, menée chez 538 patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique (classe II-IV de la NYHA) avec altération de la fonction systolique (fraction d'éjection du ventricule gauche ≤ 35 %), n'ayant jamais reçu un traitement par IEC ou ARA II ou recevant des doses variables d'IEC ou d'ARA II, avant d'être inclus dans l'étude. Les patients ont débuté leur traitement par une de dose de 50 mg deux fois par jour de sacubitril/valsartan, qui a été augmentée à 100 mg deux fois par jour jusqu'à la dose cible de 200 mg pendant soit 3 semaines soit 6 semaines.

Le nombre de patients n'ayant jamais reçu un traitement par IEC ou ARA II ou les ayant reçu à dose faible (équivalent à < 10 mg d'énalapril/jour), et capables d'atteindre et de maintenir la dose de 200 mg de sacubitril/valsartan a été plus élevé lorsque la dose était augmentée en 6 semaines (84,8 %) plutôt qu'en 3 semaines (73,6 %). Globalement, 76 % des patients ont été capables d'atteindre et de maintenir la dose cible de 200 mg de sacubitril/valsartan deux fois par jour sans aucune interruption ou diminution de la dose du traitement au cours des 12 semaines.

Population pédiatrique

PANORAMA-HF
PANORAMA-HF, une étude de phase 3, était une étude multinationale, randomisée, en double aveugle comparant le sacubitril/valsartan et l'énalapril chez 375 patients pédiatriques âgés de 1 mois à <18 ans atteints d'insuffisance cardiaque due à une dysfonction systolique ventriculaire gauche systémique (FEVG ≤45 % ou raccourcissement fractionnaire ≤22,5 %). L'objectif principal était de déterminer si le sacubitril/valsartan était supérieur à l'énalapril chez les patients pédiatriques atteints d'IC pour une durée de traitement de 52 semaines sur la base d'un critère de classement global. Le critère d'évaluation principal de classement global a été obtenu en classant les patients (du plus mauvais au meilleur résultat) en fonction d'événements cliniques tels que le décès, la mise en place d'une assistance respiratoire mécanique, l'inscription pour une transplantation cardiaque urgente, l'aggravation de l'IC, les mesures de la capacité fonctionnelle (scores NYHA/ROSS), et des symptômes d'IC rapportés par le patient (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Les patients avec des ventricules droits systémiques ou des ventricules simples et les patients avec une cardiomyopathie restrictive ou hypertrophique ont été exclus de l'étude. La dose cible d'entretien de sacubitril/valsartan était de 2,3 mg/kg deux fois par jour chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à <1 an et de 3,1 mg/kg deux fois par jour chez les patients âgés de 1 à <18 ans avec une dose maximale de 200 mg deux fois par jour. La dose cible d'entretien d'énalapril était de 0,15 mg/kg deux fois par jour chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à <1 an et de 0,2 mg/kg deux fois par jour chez les patients âgés de 1 à <18 ans avec une dose maximale de 10 mg deux fois par jour.

Dans l'étude, 9 patients étaient âgés de 1 mois à <1 an, 61 patients étaient âgés de 1 an à <2 ans, 85 patients étaient âgés de 2 à <6 ans et 220 patients étaient âgés de 6 à <18 ans. Au moment de l'inclusion, 15,7 % des patients étaient de classe NYHA/ROSS I, 69,3 % étaient de classe II, 14,4 % étaient de classe III et 0,5 % étaient de classe IV. La FEVG moyenne était de 32 %. Les causes sous-jacentes les plus fréquentes d'insuffisance cardiaque étaient liées à la cardiomyopathie (63,5 %). Avant la participation à l'étude, les patients étaient le plus souvent traités avec des IEC/ARA II (93 %), des bêta-bloquants (70 %), des antagonistes de l'aldostérone (70 %) et des diurétiques (84 %).

L'Odds ratio de Mann-Whitney du critère d'évaluation principal de classement global était de 0,907 (intervalle de confiance à 95 %, 0,72-1,14), numériquement en faveur du sacubitril/valsartan (voir tableau 4). Le sacubitril/valsartan et l'énalapril ont montré des améliorations cliniquement pertinentes comparables dans les critères d'évaluation secondaires de la classe NYHA/ROSS et la modification du score PGIS par rapport à l'état initial. À la semaine 52, les changements de la classe fonctionnelle NYHA/ROSS par rapport à l'état initial étaient : améliorés chez 37,7 % et 34,0 % ; inchangés chez 50,6 % et 56,6 % ; aggravés chez 11,7 % et 9,4 % des patients sous sacubitril/valsartan et énalapril respectivement. De même, les changements de score PGIS par rapport à l'état initial étaient : améliorés chez 35,5 % et 34,8 % ; inchangés chez 48,0 % et 47,5 % ; aggravés chez 16,5 % et 17,7 % des patients sous sacubitril/valsartan et énalapril respectivement. Le NT proBNP a été considérablement réduit par rapport à l'état initial dans les deux groupes de traitement. L'ampleur de la réduction du NT-proBNP avec Entresto était similaire à celle observée chez les patients adultes souffrant d'insuffisance cardiaque dans PARADIGM-HF. Étant donné que le sacubitril/valsartan a amélioré les résultats et réduit le NT-proBNP dans PARADIGM-HF, les réductions de NT-proBNP associées aux améliorations symptomatiques et fonctionnelles observées dans PANORAMA-HF ont été considérées comme une base raisonnable pour déduire des bénéfices cliniques chez les patients pédiatriques insuffisants cardiaques. Il y avait trop peu de patients âgés de moins de 1 an pour évaluer l'efficacité du sacubitril/valsartan dans cette tranche d'âge.

Tableau 4 Effet du traitement pour le critère principal d'évaluation de classement global dans PANORAMA-HF

	Sacubitril/valsartan N=187	**Enalapril N=188**	**Effet du traitement**
Critère principal de classement global	Probabilité de résultat favorable (%)*	Probabilité de résultat favorable (%)*	Odds ratio** (95 % IC)
	52,4	47,6	0,907 (0,72-1,14)

* La probabilité de résultat favorable ou probabilité Mann Whitney (MWP) pour un traitement donné était estimée sur la base du pourcentage de réussite dans les comparaisons par paires du score de classement global pour chaque patient entre les patients traités par le sacubitril/valsartan et les patients traités par l'énalapril (chaque score supérieur compte comme une réussite et chaque score égal compte comme une demi-réussite).
** L'Odds ratio de Mann Whitney a été calculé comme la MWP estimée pour l'énalapril divisé par la MWP estimée pour le sacubitril/valsartan, avec une cote <1 en faveur du sacubitril/valsartan et >1 en faveur de l'énalapril.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le valsartan contenu dans sacubitril/valsartan a une biodisponibilité supérieure à celle du valsartan contenu dans d'autres formules de comprimé sur le marché ; 23 mg, 51 mg et 103 mg de valsartan dans sacubitril/valsartan sont respectivement équivalents à 40 mg, 80 mg et 160 mg de valsartan dans d'autres formules de comprimé sur le marché.

Population adulte

Absorption
Après administration par voie orale, sacubitril/valsartan se dissocie en valsartan et en la prodrogue sacubitril. Le sacubitril est ensuite métabolisé en un métabolite actif, le LBQ657. Ces molécules atteignent des pics de concentration en respectivement, 2 heures, 1 heure et 2 heures. La biodisponibilité absolue du sacubitril et du valsartan administrés par voie orale est estimée à plus de 60 % et 23 %, respectivement.

Après l'administration de sacubitril/valsartan deux fois par jour, les taux à l'état d'équilibre du sacubitril, du LBQ657 et du valsartan sont atteints en trois jours. A l'état d'équilibre, le sacubitril et le valsartan ne s'accumulent pas de façon significative, tandis que l'accumulation du LBQ657 est multipliée par 1,6. L'administration avec des aliments n'a pas eu d'impact significatif sur l'exposition au sacubitril, au LBQ657 et au valsartan. Sacubitril/valsartan peut être administré pendant ou en dehors des repas.

Distribution
Le sacubitril, le LBQ657 et le valsartan sont fortement liés aux protéines plasmatiques (94 % à 97 %). Par comparaison des niveaux d'exposition dans le plasma et dans le LCR, Entresto ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique à des taux significatifs (0,28 %). Le volume moyen de distribution apparent du valsartan et du sacubitril était entre 75 litres et 103 litres, respectivement.

Biotransformation
Le sacubitril est rapidement transformé en LBQ657 par les carboxylestérases 1b et 1 ; LBQ657 n'est pas métabolisé de façon importante par la suite. Le valsartan est à peine métabolisé, avec seulement 20 % de la dose retrouvée sous forme de métabolites. Un métabolite hydroxyle du valsartan a été identifié dans le plasma à de faibles concentrations (<10 %).

Dans la mesure où le sacubitril et le valsartan sont à peine métabolisés par les enzymes du CYP450, leur administration concomitante avec des médicaments agissant sur ces enzymes ne devrait pas avoir d'incidence sur la pharmacocinétique.

Les études *in vitro* du métabolisme indiquent que le risque potentiel d'interaction médicamenteuse entre des médicaments impliquant le CYP 450 et sacubitril/valsartan est faible dans la mesure où le métabolisme de sacubitril/valsartan par les enzymes du CYP 450 est limité. Sacubitril/valsartan n'a pas d'effet inducteur ou inhibiteur sur les enzymes CYP 450.

Élimination
Après administration par voie orale, 52-68 % du sacubitril (principalement sous forme de LBQ657) et environ 13 % du valsartan et de ses métabolites sont excrétés dans les urines ; 37-48 % du sacubitril (principalement sous forme de LBQ657) et 86 % du valsartan et de ses métabolites sont excrétés dans les fèces.

Le sacubitril, le LBQ657 et le valsartan sont éliminés du plasma avec une demi-vie d'élimination moyenne ($T_{1/2}$) d'environ 1,43 heures, 11,48 heures et 9,90 heures, respectivement.

Linéarité/non-linéarité
La pharmacocinétique du sacubitril, du LBQ657 et du valsartan étaient approximativement linéaires dans l'intervalle de doses de sacubitril/valsartan de 24 mg de sacubitril/26 mg de valsartan à 97 mg de sacubitril/103 mg de valsartan.

Populations particulières

Sujets âgés
L'exposition au LBQ657 et au valsartan est plus élevée de respectivement 42 % et 30 %, chez les patients âgés de plus de 65 ans par rapport aux patients plus jeunes.

Insuffisance rénale
Une corrélation a été observée entre la fonction rénale et l'exposition systémique au LBQ657 chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à sévère. L'exposition au LBQ657 chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (30 ml/min/1.73 m^2 ≤ DFGe <60 ml/min/1.73 m^2) et sévère (15 ml/min/1.73 m^2 ≤ DFGe <30 ml/min/1.73 m^2) a été 1,4 fois et 2,2 fois plus élevée que chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (60 ml/min/1.73 m^2 ≤ DFGe <90 ml/min/1.73 m^2), le groupe le plus large inclus dans PARADIGM-HF. L'exposition au valsartan a été similaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et sévère et chez ceux atteints d'insuffisance rénale légère. Aucune étude n'a été réalisée chez les patients dialysés. Néanmoins, le LBQ657 et le valsartan sont fortement liés aux protéines plasmatiques et sont donc peu susceptibles d'être éliminés par dialyse.

Insuffisance hépatique
Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, l'exposition au sacubitril a été multipliée par 1,5 et 3,4, au LBQ657 par 1,5 et 1,9 et au valsartan par 1,2 et 2,1, respectivement, par rapport aux sujets sains appariés. Néanmoins, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, les expositions aux concentrations libres de LBQ657 ont augmenté de 1,47 et 3,08 fois respectivement et les expositions aux concentrations libres de valsartan de 1,09 et 2,20 fois respectivement, par rapport aux sujets sains appariés. Sacubitril/valsartan n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, d'une cirrhose biliaire ou d'une cholestase (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Effet du sexe
La pharmacocinétique de sacubitril/valsartan (sacubitril, LBQ657 et valsartan) est similaire chez l'homme et la femme.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du sacubitril/valsartan a été évaluée dans l'insuffisance cardiaque pédiatrique chez les patients âgés de 1 mois à <1 an et de 1 an à <18 ans et a montré que le profil pharmacocinétique du sacubitril/valsartan dans la population pédiatrique est similaire à celui des adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques (incluant les études avec les composants, le sacubitril et le valsartan, et/ou avec sacubitril/valsartan) issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et de fertilité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Fertilité, reproduction et développement

Le traitement par sacubitril/valsartan pendant l'organogénèse a entraîné une augmentation de la mortalité embryonnaire et fœtale chez le rat à des doses ≥49 mg de sacubitril/51 mg de valsartan/kg/jour (≤0,72 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC) et chez le lapin à des doses ≥4,9 mg de sacubitril/5,1 mg de valsartan/kg/jour (2 fois et 0,03 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC du valsartan et du LBQ657, respectivement). Il est tératogène en raison d'une incidence faible d'hydrocéphalie fœtale, liée à des doses toxiques chez la mère, qui a été observée chez le lapin avec des doses de sacubitril/valsartan ≥4,9 mg de sacubitril/5,1 mg de valsartan/kg/jour. Les anomalies cardiovasculaires (principalement des cardiomégalies) ont été observées chez des fœtus de lapin à une dose maternelle non toxique (1,46 mg de sacubitril/1,54 mg de valsartan/kg/jour). Une augmentation légère dans deux variations fœtales du squelette (déformations des sternèbres, ossification bipartite des sternèbres) a été observée chez les lapins à une dose de sacubitril/valsartan de 4,9 mg de sacubitril/5,1 mg de valsartan/kg/jour). Les effets indésirables de sacubitril/valsartan sur le développement embryo-fœtal sont probablement liés à l'activité antagoniste sur le récepteur de l'angiotensine (voir rubrique 4.6).

Chez le lapin, le traitement par sacubitril pendant l'organogénèse a entraîné une létalité embryo-fœtale et une toxicité embryo-fœtale (diminution du poids corporel fœtal et malformations squelettiques) à des doses associées à une toxicité maternelle (500 mg/kg/jour ; 5,7 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC du LBQ657). Un léger retard généralisé de l'ossification a été observé à des doses >50 mg/kg/jour. Cette observation n'est pas considérée comme défavorable. Aucune preuve de toxicité embryo-fœtale ou de tératogénicité n'a été observée chez le rat traité par sacubitril. La Dose Sans Effet Nocif Observé (NOAEL) du sacubitril au niveau embryo-fœtal a été d'au moins 750 mg/kg/jour chez le rat et de 200 mg/kg/jour chez le lapin (2,2 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC du LBQ657).

Les études de développement pré- et post-natal menées chez le rat avec le sacubitril à des doses allant jusqu'à 750 mg/kg/jour (2,2 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC) et avec le valsartan à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (0,86 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC) montrent que le traitement par sacubitril/valsartan pendant l'organogénèse, la grossesse et l'allaitement pourraient avoir un effet sur le développement des petits et leur survie.

Autres résultats précliniques

Sacubitril/valsartan
Les effets de sacubitril/valsartan sur les concentrations de peptide β-amyloïde dans le LCR et le tissu cérébral ont été évalués chez de jeunes singes cynomolgus (âgés de 2 à 4 ans) traités par sacubitril/valsartan (à raison de 24 mg de sacubitril/26 mg de valsartan/kg/jour) pendant 2 semaines. Dans cette étude la clairance d'Aβ dans le LCR des singes cynomolgus a été diminuée, entraînant une augmentation des taux d'Aβ1-40, 1-42 et 1-38 dans le LCR ; aucune augmentation du taux d'Aβ correspondante n'a été observée dans le cerveau. Des augmentations des taux d'Aβ1-40 et 1-42 dans le LCR n'ont pas été observées dans une étude de 2 semaines réalisée chez des sujets humains sains (voir rubrique 5.1). De plus, dans une étude de toxicologie réalisée chez des singes cynomolgus traités par sacubitril/valsartan à raison de 146 mg de sacubitril/154 mg de valsartan/kg/jour pendant 39 semaines, aucune présence de plaques amyloïdes n'a été observée dans le cerveau. Cependant, la présence d'amyloïde n'a pas été mesurée quantitativement dans cette étude.

Sacubitril
Chez le jeune rat traité avec sacubitril (7 à 70 jours post-natals), il y a eu une diminution du développement de la masse osseuse liée à l'âge et de l'élongation osseuse à environ 2 fois l'ASC d'exposition au métabolite actif du sacubitril, LBQ657, sur la base d'une dose clinique pédiatrique de sacubitril/valsartan de 3,1 mg/kg deux fois par jour. Le mécanisme de ces découvertes chez les jeunes rats, et par conséquent la pertinence pour la population pédiatrique humaine, est inconnu. Une étude chez le rat adulte a montré uniquement un effet inhibiteur transitoire minimal sur la densité minérale osseuse mais aucun effet sur les autres critères liés à la croissance osseuse, suggérant l'absence d'effet du sacubitril sur les os dans les populations de patients adultes dans des conditions normales. Néanmoins, une interférence légère et transitoire du sacubitril lors de la phase précoce de consolidation de fracture ne peut être exclue chez l'adulte. Les données cliniques dans la population pédiatrique (étude PANORAMA-HF) n'ont pas mis en évidence d'impact du sacubitril/valsartan sur le poids corporel, la taille, le périmètre crânien et le taux de fracture. L'étude n'a pas mesuré la densité osseuse. Les données à long terme dans la population pédiatrique (PANORAMA-HF OLE) n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables du sacubitril/valsartan sur la croissance (osseuse) et le taux de fracture.

Valsartan
Chez le jeune rat traité avec valsartan (7 à 70 jours post-natals), des doses aussi faibles que 1 mg/kg/jour ont entraîné des modifications rénales irréversibles persistantes de type néphropathie tubulaire (parfois accompagnée de nécrose épithéliale tubulaire) et dilatation pelvienne. Ces modifications rénales représentent un effet pharmacologique exagéré attendu des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des antagonistes de type 1 de l'angiotensine II ; de tels effets sont observés lorsque les rats sont traités pendant leurs 13 premiers jours de vie. Cette période correspond aux 36 semaines de grossesse chez l'homme, qui peut occasionnellement être prolongée à 44 semaines après la conception chez l'homme. La maturation de la fonction rénale est un processus continu au cours de la première année de vie chez l'homme. Par conséquent, une pertinence clinique chez les patients pédiatriques de moins de 1 an ne peut être exclue, tandis que les données précliniques n'indiquent pas de problème de sécurité pour les patients pédiatriques de plus de 1 an.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée
Crospovidone de type A
Stéarate de magnésium
Talc
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage

Entresto 24 mg/26 mg, comprimés pelliculés
Hypromellose, type substitution 2910 (3 mPa s)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (4 000)
Talc
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

Entresto 49 mg/51 mg, comprimés pelliculés
Hypromellose, type substitution 2910 (3 mPa s)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (4 000)
Talc
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

Entresto 97 mg/103 mg, comprimés pelliculés
Hypromellose, type substitution 2910 (3 mPa s)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (4 000)
Talc
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PVC/PVDC).

Entresto 24 mg/26 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 14, 20, 28, 56 ou 196 comprimés pelliculés et conditionnement multiple contenant 196 (7 conditionnements de 28) comprimés pelliculés.

Entresto 49 mg/51 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 14, 20, 28, 56, 168 ou 196 comprimés pelliculés et conditionnement multiple contenant 168 (3 conditionnements de 56) ou 196 (7 conditionnements de 28) comprimés pelliculés.

Entresto 97 mg/103 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 14, 20, 28, 56, 168 ou 196 comprimés pelliculés et conditionnement multiple contenant 168 (3 conditionnements de 56) ou 196 (7 conditionnements de 28) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Entresto 24 mg/26 mg comprimés pelliculés

EU/1/15/1058/001
EU/1/15/1058/008-010
EU/1/15/1058/017-018

Entresto 49 mg/51 mg comprimés pelliculés

EU/1/15/1058/002-004
EU/1/15/1058/011-013
EU/1/15/1058/019-020

Entresto 97 mg/103 comprimés pelliculés

EU/1/15/1058/005-007
EU/1/15/1058/014-016
EU/1/15/1058/021-022

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 novembre 2015
Date du dernier renouvellement : 25 juin 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12.01.2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.