

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 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

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).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

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]  $\leq$ 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 antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (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 3-4 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.

Entresto ne doit pas être administré de façon concomitante avec un IEC ou un ARAII. Compte tenu du risque potentiel d'angioedème 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 meilleure bioéquivalence que le 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 sa prochaine dose au moment habituel.

#### Populations particulières

##### *Patients 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 (Débit de Filtration Glomérulaire [DFGe] de 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Une dose initiale de 24 mg/26 mg deux fois par jour doit être envisagée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe de 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). L'expérience clinique étant très limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe  $<$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubrique 5.1), Entresto doit être administré avec précaution et une dose initiale de 24 mg/26 mg deux fois par jour est recommandée. 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 ASAT/ALAT deux fois supérieures à la limite normale supérieure, Entresto doit être utilisé avec précaution chez ces patients et la dose initiale recommandée est de 24 mg/26 mg deux fois par jour (voir rubriques 4.4 et 5.2).

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 et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### 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.

## **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'angioedème lié à un traitement antérieur par IEC ou ARA II (voir rubrique 4.4).
- Angioedème 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<sup>2</sup>) (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 d'Entresto avec un IEC est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angioedème (voir rubrique 4.3). Entresto ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose d'IEC. En cas d'arrêt de traitement par Entresto, le traitement par IEC ne devra être initié que 36 heures après la dernière dose d'Entresto (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).
- L'association d'Entresto avec des inhibiteurs directs de la rénine, tel que l'aliskiren n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). L'association d'Entresto avec des produits contenant de l'aliskiren chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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  $\geq 100$  mmHg. Les patients ayant une PAS < 100 mmHg n'ont pas été étudiés (voir rubrique 5.1). Des cas d'hypotension symptomatique ont été rapportés chez des patients traités par Entresto lors des études cliniques (voir rubrique 4.8), en particulier chez les patients  $\geq 65$  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 d'Entresto, la pression artérielle doit être surveillée en routine. En cas d'hypotension, une diminution de dose ou un arrêt temporaire d'Entresto 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 Entresto, 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<sup>2</sup>) 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 d'Entresto n'est pas recommandée.

### Dégradation de la fonction rénale

L'administration d'Entresto peut être associée à une dégradation de la fonction rénale. Ce risque peut être accru par la déshydratation ou l'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires 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. L'administration d'Entresto 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.

### Angioœdème

Des cas d'angioœdème sont survenus chez des patients traités par Entresto. En cas d'angioœdème, le traitement par Entresto 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'angioœdème 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 angioœdème 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 d'Entresto chez les patients ayant des antécédents connus d'angioœdème n'a pas été étudiée. Ces patients étant plus exposés au risque d'angioœdème, l'administration d'Entresto doit se faire avec prudence. Entresto est contre-indiqué chez les patients ayant un antécédent d'angioœdème lié à un traitement antérieur par IEC ou ARA II ou chez ceux ayant des angioœdèmes héréditaire ou idiopathique (voir rubrique 4.3).

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

#### Sténose de l'artère rénale

Entresto 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 NYHA IV

En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients de classe fonctionnelle NYHA IV, l'initiation du traitement par Entresto 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 Entresto 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). Entresto 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).

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

#### Interactions entraînant une contre-indication

##### *IEC*

L'utilisation concomitante d'Entresto 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'angioedème. Le traitement par Entresto 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 d'Entresto (voir rubriques 4.2 et 4.3).

##### *Aliskiren*

L'utilisation concomitante d'Entresto 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<sup>2</sup>) (voir rubrique 4.3). L'association d'Entresto avec des inhibiteurs directs de la rénine tel que l'aliskiren n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). L'association d'Entresto avec l'aliskiren est potentiellement associée à une fréquence plus élevée d'évènements 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

Entresto 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 d'Entresto 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 d'Entresto avec des statines. Aucune interaction médicamenteuse 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 Entresto chez des patients hypertendus a été associé à une baisse de la pression artérielle significativement plus importante que celle observée lors de l'administration d'Entresto 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 Entresto.

#### *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 d'Entresto 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 d'Entresto 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 Entresto 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. Le risque d'interaction entre Entresto et le lithium n'a pas été étudié. 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 d'Entresto et de furosémide n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique d'Entresto 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 Entresto.

#### *Dérivés nitrés, par exemple nitroglycérine*

Il n'y a pas eu d'interaction médicamenteuse entre Entresto et la nitroglycérine administrée par voie intraveineuse en ce qui concerne la réduction de la pression artérielle. L'administration concomitante de nitroglycérine et d'Entresto 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 lorsqu'Entresto 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 d'Entresto 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 d'Entresto 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 Entresto chez des patients recevant de la metformine.

#### Interaction non significative

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante d'Entresto et de digoxine, warfarine, hydrochlorothiazide, amlodipine, oméprazole, carvedilol ou une association de lévonorgestrel/éthinyloestradiol.

#### *Interactions avec le CYP 450*

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

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

L'administration d'Entresto 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).

#### *Entresto*

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

## Allaitement

On ne sait pas si Entresto est excrété dans le lait maternel. Les composants d'Entresto, le sacubitril et le valsartan, ont été excrétés dans le lait de rates allaitantes (voir rubrique 5.3). En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités, son utilisation est déconseillée pendant l'allaitement. La décision doit être prise de soit s'abstenir de l'allaitement, soit de s'abstenir du traitement par Entresto, en prenant en compte l'importance du traitement par Entresto pour la mère.

## Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'effet d'Entresto 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**

Entresto 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 pendant le traitement par Entresto ont été l'hypotension, l'hyperkaliémie et une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.4). Des œdèmes ont été rapportés chez les patients traités avec Entresto (voir description des effets indésirables spécifiques).

La sécurité d'Entresto chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique a été évaluée dans l'étude pivot de phase III PARADIGM-HF, qui a comparé des patients traités par Entresto 97 mg/103 mg deux fois par jour (n = 4 203) à l'énalapril 10 mg deux fois par jour (n = 4 229). Les patients randomisés dans le groupe Entresto ont été traités pendant une durée médiane de 24 mois ; 3 271 patients ont été traités pendant plus d'un an.

Dans l'étude PARADIGM-HF, les patients étaient précédemment traités avec des IEC et/ou ARAII et devaient compléter des périodes de présélection séquentielles avec l'énalapril et Entresto (durée moyenne d'exposition de 15 et 29 jours respectivement) avant d'être randomisés dans la période de traitement en double aveugle. Pendant la période de présélection avec l'énalapril, 1 102 patients (10,5%) ont arrêté définitivement l'étude, dont 5,6% en raison de la survenue d'un effet indésirable, dont les plus fréquents étaient une dysfonction rénale (1,7%), une hyperkaliémie (1,7%) et une hypotension (1,4%). Pendant la période de présélection avec Entresto, 10,4% des patients ont arrêté définitivement l'étude, 5,9% en raison de la survenue d'un effet indésirable, dont les plus fréquents étaient une dysfonction rénale (1,8%), une hypotension (1,7%) et une hyperkaliémie (1,3%). En raison des arrêts d'étude pendant la période de présélection, les fréquences des effets indésirables présentées dans le tableau ci-après peuvent être plus faibles que les fréquences des effets indésirables attendues en pratique clinique.

Pendant la période de traitement en double aveugle, le traitement a été interrompu en raison d'un effet indésirable chez 450 (10,7%) patients traités par Entresto et 516 (12,2%) patients traités par énalapril.

#### 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 ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare

(< 1/10 000). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 Liste des effets indésirables dans les études cliniques**

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

\*Voir description d'effets indésirables spécifiques.

#### Description d'effets indésirables spécifiques

##### *Angioedème*

Des cas d'angioedème ont été rapportés chez des patients traités par Entresto. Dans PARADIGM-HF, des angioedèmes ont été rapportés chez 0,5% des patients traités par Entresto en comparaison à 0,2% des patients traités par énalapril. Une incidence plus élevée des angioedèmes a été observée chez les patients noirs traités par Entresto (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 Entresto 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 Entresto 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 Entresto et 11,5% des patients traités par énalapril.

### 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 le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Les données disponibles concernant le surdosage chez l'homme sont limitées. Des doses uniques d'Entresto 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 et ont été bien tolérées.

Le symptôme de surdosage le plus probable est l'hypotension liée à l'effet antihypertenseur d'Entresto. 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.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

#### Mécanisme d'action

Entresto 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 d'Entresto 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 messenger 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 d'Entresto 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 d'Entresto 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, Entresto 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, Entresto 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. Le BNP n'est pas un biomarqueur approprié chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque traités par Entresto 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 d'Entresto 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  $\beta$ -amyloïde (A $\beta$ ) du cerveau et du liquide céphalo-rachidien (LCR). L'administration d'Entresto 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'A $\beta$ 1-38 dans le LCR par rapport au placebo ; les concentrations d'A $\beta$ 1-40 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 était une étude multinationale, randomisée, en double aveugle, comparant Entresto 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]  $\leq$  40%, amendée plus tard à  $\leq$  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<sup>2</sup>) 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 Entresto 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 Entresto 200 mg ou l'énalapril 10 mg deux fois par jour [Entresto (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  $\leq$  40%.

Dans le groupe Entresto, 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).

Entresto 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 1<sup>ère</sup> hospitalisation pour IC seule. La réduction du risque relatif était de 20% par rapport à l'énalapril (voir tableau 2). 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 Entresto en comparaison aux patients traités par l'énalapril (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 Entresto 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.

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

**Tableau 2 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**

	<b>Entresto N = 4 187<sup>#</sup> n (%)</b>	<b>Énalapril N = 4 212<sup>#</sup> n (%)</b>	<b>Hazard ratio (IC 95%)</b>	<b>Réduction du Risque Relatif</b>	<b>Valeur de p ***</b>
Critère d'évaluation principal composite regroupant la mortalité CV et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
<b>Composantes individuelles du critère d'évaluation principal composite</b>					
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
<b>Critère d'évaluation secondaire</b>					
Mortalité toutes causes confondues	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

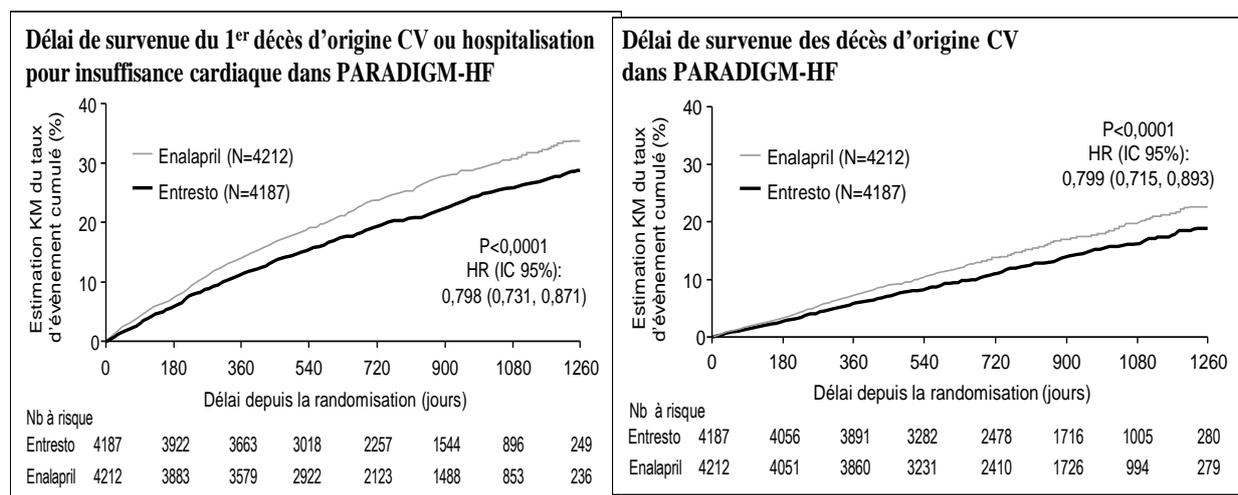
\* Le critère d'évaluation principal a été défini comme le délai de survenue du premier événement de décès d'origine CV ou d'hospitalisations pour IC.

\*\* 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.

<sup>#</sup> 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  $\leq$  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 dose de 50 mg deux fois par jour d'Entresto, 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 d'Entresto 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 d'Entresto deux fois par jour sans aucune interruption ou diminution de la dose du traitement au cours des 12 semaines.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Entresto dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Le valsartan contenu dans Entresto 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 Entresto sont respectivement équivalents à 40 mg, 80 mg et 160 mg de valsartan dans d'autres formules de comprimé sur le marché.

### Absorption

Après administration par voie orale, Entresto 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 d'Entresto 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. Entresto peut être administré pendant ou en dehors des repas.

### Distribution

Le sacubitril, le LBQ657 et le valsartan sont fortement liés aux protéines plasmatiques (94% - 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.

### 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 d'Entresto de 24 mg de sacubitril/26 mg de valsartan à 97 mg de sacubitril/103 mg de valsartan.

#### Populations particulières

##### *Patients 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 ( $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq \text{DFGe} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) et sévère ( $15 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq \text{DFGe} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) a été 1,4 fois et 2,2 fois plus élevée que chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ( $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq \text{DFGe} < 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ), 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. Entresto 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 d'Entresto (sacubitril, LBQ657 et valsartan) est similaire chez l'homme et la femme.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques (incluant les études avec les composants, le sacubitril et le valsartan, et/ou avec Entresto) 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 Entresto pendant l'organogénèse a entraîné une augmentation de la mortalité embryonnaire et fœtale chez le rat à des doses  $\geq 49 \text{ mg de sacubitril/51 mg de valsartan/kg/jour}$  ( $\leq 0,72$  fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC) et chez le lapin à des doses  $\geq 4,9 \text{ mg de sacubitril/5,1 mg de valsartan/kg/jour}$  (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 d'Entresto  $\geq 4,9$  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 d'Entresto de 4,9 mg de sacubitril/5,1 mg de valsartan/kg/jour). Les effets indésirables d'Entresto 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 de  $>50$  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 (DSENO) 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 Entresto pendant l'organogénèse, la grossesse et l'allaitement pourraient avoir un effet sur le développement des petits et leur survie.

#### Autres résultats précliniques

##### *Entresto*

Les effets d'Entresto sur les concentrations de peptide  $\beta$ -amyloïde dans le LCR et le tissu cérébral ont été évalués chez de jeunes singes cynomolgus (âgés de 2 à 4 ans) traités par Entresto (à raison de 24 mg de sacubitril/26 mg de valsartan/kg/jour) pendant 2 semaines. Dans cette étude la clairance d'A $\beta$  dans le LCR des singes cynomolgus a été diminuée, entraînant une augmentation des taux d'A $\beta$ 1-40, 1-42 et 1-38 dans le LCR ; aucune augmentation du taux d'A $\beta$  correspondante n'a été observée dans le cerveau. Des augmentations des taux d'A $\beta$ 1-40 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 Entresto 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. 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.

##### *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 gestation chez l'homme, qui peut occasionnellement être prolongée à 44 semaines après la conception chez l'homme.

## **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**

14 ou 10 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

### Entresto 24 mg/26 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 14, 20, 28 ou 56 comprimés pelliculés et conditionnement multiple contenant 196 (7x28) comprimés pelliculés.

### Entresto 49 mg/51 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 14, 20, 28 ou 56 comprimés pelliculés et conditionnement multiple contenant 168 (3x56) ou 196 (7x28) comprimés pelliculés.

### Entresto 97 mg/103 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 14, 20, 28 ou 56 comprimés pelliculés et conditionnement multiple contenant 168 (3x56) ou 196 (7x28) 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 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

### Entresto 49 mg/51 mg comprimés pelliculés

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

### Entresto 97 mg/103 comprimés pelliculés

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

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

19 novembre 2015

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Allemagne

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Conditions de l'AMM	Date limite																																				
Le TAMM doit veiller à ce que les processus de fabrication des médicaments utilisés pour leurs produits médicamenteux soient examinés pour évaluer le risque potentiel de formation de N-nitrosamines et, le cas échéant, soient modifiés afin de réduire la contamination par les nitrosamines autant que possible.	Dans un délai de 2 ans suivant la décision de la Commission																																				
Pour toutes les N-nitrosamines, le TAMM doit s'assurer de la mise en place d'une stratégie de contrôle des lots de substance médicamenteuse utilisés pour leurs produits médicamenteux.	Au moment de la décision de la Commission																																				
<p>Pour la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) et la N-nitrosodiéthylamine (NDEA), le TAMM doit introduire les spécifications suivantes pour le médicament:</p> <p>1) Les limites pour la NDMA et la NDEA décrites ci-dessous doivent être appliquées pendant une période transitoire de 2 ans:</p> <table border="1" data-bbox="188 884 1197 1243"> <thead> <tr> <th>Médicament*</th> <th>Dose quotidienne max. (mg)</th> <th>NDEA Limite en ng/jour</th> <th>NDEA Limite en ppm dans l'IPA</th> <th>NDMA Limite en ng/jour</th> <th>NDMA Limite en ppm dans l'IPA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valsartan</td> <td>320</td> <td>26,5</td> <td>0,082</td> <td>96,0</td> <td>0,300</td> </tr> <tr> <td>Losartan</td> <td>150</td> <td>26,5</td> <td>0,177</td> <td>96,0</td> <td>0,640</td> </tr> <tr> <td>Olmesartan</td> <td>40</td> <td>26,5</td> <td>0,663</td> <td>96,0</td> <td>2,400</td> </tr> <tr> <td>Irbesartan</td> <td>300</td> <td>26,5</td> <td>0,088</td> <td>96,0</td> <td>0,320</td> </tr> <tr> <td>Candesartan</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Ces limites ne sont pas applicables aux lots pour lesquels plusieurs des N-nitrosamines ci-dessus ont été identifiées simultanément; ces lots doivent être rejetés.</p> <p>2) Après la période de transition de 2 ans, une limite maximale de 0,03 ppm pour la NDMA et la NDEA doit être appliquée.</p>	Médicament*	Dose quotidienne max. (mg)	NDEA Limite en ng/jour	NDEA Limite en ppm dans l'IPA	NDMA Limite en ng/jour	NDMA Limite en ppm dans l'IPA	Valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300	Losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640	Olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400	Irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320	Candesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000	<p>Au moment de la décision de la Commission</p> <p>Dans un délai de 2 ans suivant la décision de la Commission</p>
Médicament*	Dose quotidienne max. (mg)	NDEA Limite en ng/jour	NDEA Limite en ppm dans l'IPA	NDMA Limite en ng/jour	NDMA Limite en ppm dans l'IPA																																
Valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300																																
Losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640																																
Olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400																																
Irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320																																
Candesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR DES CONDITIONNEMENTS UNITAIRES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Entresto 24 mg/26 mg, comprimés pelliculés  
sacubitril/valsartan

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé de 24 mg/26 mg contient 24,3 mg de sacubitril et 25,7 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés  
20 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/15/1058/001	28 comprimés pelliculés
EU/1/15/1058/008	14 comprimés pelliculés
EU/1/15/1058/009	20 comprimés pelliculés
EU/1/15/1058/010	56 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Entresto 24 mg/26 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Entresto 24 mg/26 mg comprimés pelliculés  
sacubitril/valsartan

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé de 24 mg/26 mg contient 24,3 mg de sacubitril et 25,7 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

Conditionnement multiple : 196 (7 boîtes de 28) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/15/1058/017      196 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Entresto 24 mg/26 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Entresto 24 mg/26 mg comprimés pelliculés  
sacubitril/valsartan

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé de 24 mg/26 mg contient 24,3 mg de sacubitril et 25,7 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés. Composant du conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/15/1058/017      196 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Entresto 24 mg/26 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Entresto 24 mg/26 mg comprimés  
sacubitril/valsartan

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR DES CONDITIONNEMENTS UNITAIRES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Entresto 49 mg/51 mg, comprimés pelliculés  
sacubitril/valsartan

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé de 49 mg/51 mg contient 48,6 mg de sacubitril et 51,4 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés  
20 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/15/1058/002	28 comprimés pelliculés
EU/1/15/1058/003	56 comprimés pelliculés
EU/1/15/1058/011	14 comprimés pelliculés
EU/1/15/1058/012	20 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Entresto 49 mg/51 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Entresto 49 mg/51 mg comprimés pelliculés  
sacubitril/valsartan

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé de 49 mg/51 mg contient 48,6 mg de sacubitril et 51,4 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

Conditionnement multiple : 168 (3 boîtes de 56) comprimés pelliculés

Conditionnement multiple : 196 (7 boîtes de 28) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/15/1058/004	168 comprimés pelliculés
EU/1/15/1058/013	196 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Entresto 49 mg/51 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Entresto 49 mg/51 mg comprimés pelliculés  
sacubitril/valsartan

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé de 49 mg/51 mg contient 48,6 mg de sacubitril et 51,4 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés. Composant du conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.  
56 comprimés pelliculés. Composant du conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/15/1058/004	168 comprimés pelliculés
EU/1/15/1058/013	196 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Entresto 49 mg/51 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Entresto 49 mg/51 mg comprimés  
sacubitril/valsartan

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR DES CONDITIONNEMENTS UNITAIRES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Entresto 97 mg/103 mg, comprimés pelliculés  
sacubitril/valsartan

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé de 97 mg/103 mg contient 97,2 mg de sacubitril et 102,8 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés  
20 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/15/1058/005	28 comprimés pelliculés
EU/1/15/1058/006	56 comprimés pelliculés
EU/1/15/1058/014	14 comprimés pelliculés
EU/1/15/1058/015	20 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Entresto 97 mg/103 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES (INCULANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Entresto 97 mg/103 mg comprimés pelliculés  
sacubitril/valsartan

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé de 97 /103 mg contient 97,2 mg de sacubitril et 102,8 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

Conditionnement multiple : 168 (3 boîtes de 56) comprimés pelliculés

Conditionnement multiple : 196 (7 boîtes de 28) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/15/1058/007      168 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1058/016      196 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Entresto 97 mg/103 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Entresto 97 mg/103 mg comprimés pelliculés  
sacubitril/valsartan

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé de 97 mg/103 mg contient 97,2 mg de sacubitril et 102,8 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés. Composant du conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.  
56 comprimés pelliculés. Composant du conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/15/1058/007	168 comprimés pelliculés
EU/1/15/1058/016	196 film-coated tablets

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Entresto 97 mg/103 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Entresto 97 mg/103 mg comprimés  
sacubitril/valsartan

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice: Information du patient

**Entresto 24 mg/26 mg comprimés pelliculés**  
**Entresto 49 mg/51 mg comprimés pelliculés**  
**Entresto 97 mg/103 mg comprimés pelliculés**  
sacubitril/valsartan

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce qu'Entresto et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Entresto
3. Comment prendre Entresto
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Entresto
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'Entresto et dans quels cas est-il utilisé

Entresto est un médicament appelé inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine. Il se dissocie en deux substances actives, le sacubitril et le valsartan.

Entresto est utilisé pour traiter un type d'insuffisance cardiaque chronique chez les adultes.

Ce type d'insuffisance cardiaque survient lorsque le cœur est faible et ne peut plus pomper suffisamment de sang vers les poumons et le reste du corps. Les symptômes les plus fréquents de l'insuffisance cardiaque sont l'essoufflement, la fatigue, la sensation d'épuisement et les œdèmes des chevilles.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Entresto

##### Ne prenez jamais Entresto:

- si vous êtes allergique au sacubitril, au valsartan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6. Si vous pensez être allergique à un des composants de ce médicament, parlez-en à votre médecin avant de prendre Entresto.
- si vous prenez un autre type de médicament appelé inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), (par exemple l'énalapril, le lisinopril ou le ramipril). Les IEC sont utilisés pour traiter l'hypertension et l'insuffisance cardiaque. Si vous êtes actuellement traité par un IEC, attendez 36 heures après la dernière prise avant de commencer le traitement avec Entresto (voir «Autres médicaments et Entresto»).

- si vous ou quelqu'un de votre famille a déjà eu une réaction appelée angioedème (gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, difficultés à respirer) lors de la prise un IEC ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine (ARA) (par exemple le valsartan, le telmisartan ou l'irbésartan).
- si vous avez du diabète ou une fonction rénale diminuée et que vous prenez également un médicament pour diminuer votre pression artérielle contenant de l'aliskiren (voir «Autres médicaments et Entresto»).
- si vous avez une maladie sévère du foie.
- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois (il est aussi préférable d'éviter ce médicament au début de la grossesse, voir «Grossesse et allaitement»).

**Si l'un des points précédents s'applique à vous, ne prenez pas Entresto et parlez-en à votre médecin.**

### **Avvertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Entresto :

- si vous êtes actuellement traité par un antagoniste du récepteur de l'angiotensine (ARA) ou par l'aliskiren (voir «Ne prenez jamais Entresto»).
- si vous avez déjà eu un angioedème (voir «Ne prenez jamais Entresto» et la rubrique 4 «Quels sont les effets indésirables éventuels»).
- si vous avez une pression artérielle basse ou que vous prenez d'autres médicaments qui diminuent la pression artérielle (par exemple un diurétique) ou que vous souffrez de vomissements ou de diarrhées, en particulier si vous êtes âgés de 65 ans ou plus, ou si vous avez une maladie des reins ou une pression artérielle basse.
- si vous avez une maladie sévère des reins.
- si vous souffrez de déshydratation.
- si vous avez un rétrécissement de votre artère rénale.
- si vous avez une maladie du foie.

Votre médecin pourra contrôler le taux de potassium dans votre sang à intervalles réguliers pendant votre traitement par Entresto.

**Si l'une des situations précédentes s'applique à vous, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Entresto.**

### **Enfants et adolescents**

Ce médicament ne doit pas être administré chez les enfants âgés de moins de 18 ans, en l'absence d'études dans ces populations.

### **Autres médicaments et Entresto**

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Il peut être nécessaire de modifier la dose, de prendre des précautions particulières ou même d'arrêter de prendre l'un de ces médicaments. Ceci est particulièrement important pour les médicaments suivants :

- les IEC. Ne prenez pas Entresto avec un IEC. Si vous avez pris un IEC, attendez 36 heures après avoir pris la dernière dose d'IEC avant de commencer le traitement par Entresto (voir «Ne prenez jamais Entresto»). Si vous arrêtez de prendre Entresto, attendez 36 heures après avoir pris la dernière dose d'Entresto avant de commencer le traitement par un IEC.
- d'autres médicaments qui sont utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque ou diminuer la pression sanguine, tels que des antagonistes du récepteur de l'angiotensine ou l'aliskiren (voir «Ne prenez jamais Entresto»).
- certains médicaments appelés statines qui sont utilisés pour diminuer un taux élevé de cholestérol (par exemple l'atorvastatine).
- le sildénafil, un médicament utilisé pour traiter les problèmes d'érection ou l'hypertension pulmonaire.

- les médicaments qui augmentent le taux de potassium dans le sang, notamment les suppléments en potassium, les substituts du sel contenant du potassium, les médicaments épargneurs de potassium et l'héparine.
- des antidouleurs du type anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (inhibiteurs de la Cox-2). Si vous prenez un de ces médicaments, votre médecin pourra contrôler votre fonction rénale au début ou lors de l'ajustement de votre traitement (voir «Avertissements et précautions»).
- le lithium, un médicament utilisé pour traiter certains types de maladies psychiatriques.
- le furosémide, un médicament appartenant à la classe des diurétiques qui est utilisé pour augmenter le volume d'urine que vous produisez.
- la nitroglycérine, un médicament utilisé pour traiter l'angine de poitrine.
- certains types d'antibiotiques (du groupe de la rifampicine), la ciclosporine (utilisée en prévention des rejets de greffes) ou des antiviraux comme le ritonavir (utilisé pour traiter le SIDA).
- la metformine, un médicament utilisé pour traiter le diabète.

**Si l'une des situations précédentes s'applique à vous, ne prenez pas Entresto et parlez-en à votre médecin ou pharmacien.**

### **Grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Vous devez informer votre médecin si vous pensez que vous êtes (ou pourriez devenir) enceinte. Votre médecin vous conseillera normalement d'arrêter ce médicament avant que vous ne soyez enceinte ou dès que savez que vous êtes enceinte, et vous conseillera de prendre un autre médicament au lieu d'Entresto. Ce médicament n'est pas recommandé au début de la grossesse et ne doit pas être pris après le 3<sup>ème</sup> mois de grossesse car il peut nuire gravement à votre bébé s'il est utilisé après le 3<sup>ème</sup> mois de grossesse.

#### Allaitement

Entresto n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent. Prévenez votre médecin si vous allaitez ou si vous envisagez d'allaiter.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Avant de conduire un véhicule, d'utiliser des outils ou des machines ou d'avoir des activités qui nécessitent de la concentration, assurez-vous de savoir comment Entresto agit sur vous. Si vous avez des vertiges ou si vous vous sentez très fatigué en prenant ce médicament, ne conduisez pas de voiture ou de vélo, n'utilisez pas de machines ni d'outils.

## **3. Comment prendre Entresto**

Veillez à toujours prendre utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose initiale habituelle est de 24 mg/26 mg ou 49 mg/51 mg deux fois par jour (un comprimé le matin et un comprimé le soir). Votre médecin décidera de la dose exacte en fonction de vos traitements antérieurs. Votre médecin ajustera la dose en fonction de votre réponse au traitement, jusqu'à la dose qui sera optimale pour vous.

La dose recommandée est de 97 mg/103 mg deux fois par jour (1 comprimé le matin et 1 comprimé le soir).

Les patients prenant Entresto peuvent avoir une pression artérielle basse (sensations vertigineuses, étourdissements), un taux élevé de potassium dans le sang (qui serait détecté lorsque votre médecin vous demandera de faire un test sanguin) ou une altération de la fonction rénale. Si cela se produit, votre médecin pourra diminuer la dose des autres médicaments que vous prenez, diminuer de façon temporaire votre dose d'Entresto ou arrêter complètement le traitement par Entresto.

Avalez le comprimé avec un verre d'eau. Vous pouvez prendre Entresto pendant ou en dehors des repas.

#### **Si vous avez pris plus d'Entresto que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris accidentellement trop de comprimés d'Entresto ou si une autre personne a pris vos comprimés, consultez votre médecin immédiatement. Si vous avez des vertiges importants et/ou vous évanouissez prévenez votre médecin aussi rapidement que possible et allongez-vous.

#### **Si vous oubliez de prendre Entresto**

Il est recommandé de prendre votre médicament toujours au même moment de la journée. Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre Entresto**

L'arrêt du traitement par Entresto peut aggraver votre maladie. Vous ne devez pas interrompre votre traitement sauf avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

#### **Certains effets indésirables peuvent être graves.**

- Arrêtez de prendre Entresto et allez chez le médecin immédiatement si vous remarquez un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, qui peuvent entraîner des difficultés à respirer ou à avaler. Cela peut être les signes d'un angioedème (un effet indésirable peu fréquent qui peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100).

#### **Autres effets indésirables possibles**

Si vous ressentez l'un des effets indésirables listés ci-dessous, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

**Très fréquents** (peuvent affecter plus de 1 patient sur 10):

- baisse de la pression artérielle (sensation de vertige, étourdissements)
- taux élevé de potassium dans le sang (suite à un test sanguin)
- atteinte de la fonction rénale (insuffisance rénale).

**Fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10):

- toux
- sensations vertigineuses
- diarrhées
- taux faible de globules rouges dans le sang (suite à un test sanguin)
- sensation de fatigue
- insuffisance rénale (aigue) (maladie sévère des reins)
- taux faible de potassium dans le sang (suite à un test sanguin)
- maux de tête
- évanouissement
- faiblesse
- sensation de mal au cœur (nausée)
- diminution de la pression artérielle (sensations vertigineuses, étourdissements) en passant de la position assise ou couchée à la position debout
- gastrite (douleur à l'estomac, nausée)

- sensation de tournis
- taux faible de sucre dans le sang (suite à un test sanguin).

**Peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100):

- réaction allergique avec éruption cutanée et démangeaison
- sensations vertigineuses en passant de la position assise à debout (et vice-versa).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Entresto**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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.

N'utilisez pas de boîte d'Entresto qui sont détériorées ou présentent des signes d'ouverture.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Entresto**

- Les substances actives sont le sacubitril et le valsartan.
  - Chaque comprimé pelliculé de 24 mg/26 mg contient 24,3 mg de sacubitril et 25,7 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).
  - Chaque comprimé pelliculé de 49 mg/51 mg contient 48,6 mg de sacubitril et 51,4 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).
  - Chaque comprimé pelliculé de 97 mg/103 mg contient 97,2 mg de sacubitril et 102,8 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).
- Les autres composants du noyau du comprimé sont la cellulose microcristalline, l'hydroxypropylcellulose faiblement substituée, la crospovidone, le stéarate de magnésium, le talc et la silice colloïdale anhydre.
- Le pelliculage des comprimés de 24 mg/26 mg et de 97 mg/103 mg contient de l'hypermellose, du dioxyde de titane (E171), du Macrogol 4 000, du talc, de l'oxyde de fer rouge (E172) et de l'oxyde de fer noir (E172).
- Le pelliculage du comprimé de 49 mg/51 mg contient de l'hypermellose, du dioxyde de titane (E171), du Macrogol 4 000, du talc, de l'oxyde de fer rouge (E172) et de l'oxyde de fer jaune (E172).

### **Comment se présente Entresto et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés d'Entresto 24 mg/26 mg sont violet blanc, ovales, 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.

Les comprimés pelliculés d'Entresto 49 mg/51 mg sont jaune pâle, ovales, 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.

Les comprimés pelliculés d'Entresto 97 mg/103 mg sont rose clair, ovales, 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.

Les comprimés sont présentés en boîtes de plaquettes PVC/PVDC/Aluminium de 14, 20, 28 ou 56 comprimés et en conditionnement multiple de 196 comprimés (7 boîtes de 28 comprimés). Les comprimés de 49 mg/51 mg et 97 mg/103 mg, sont aussi disponibles en conditionnement multiple de 168 comprimés (3 boîtes de 56 comprimés).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

**Fabricant**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**Lietuva**

SIA „Novartis Baltics“ Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA "Novartis Baltics"  
Tel: +371 67 887 070

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

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

## **Annexe IV**

### **Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

Les médicaments contenant des sartans sont des options thérapeutiques importantes pour les maladies graves ou potentiellement graves comme l'hypertension ou certaines maladies cardiaques ou rénales. L'efficacité et la sécurité des médicaments contenant des sartans dans ces indications sont bien établies *per se* et ne sont pas remises en question dans cette saisine. Le principal problème abordé dans cette saisine concerne la détection de contaminations par *N*-nitrosamines (en particulier NDMA et/ou NDEA) dans des sartans, le risque à long terme potentiel résultant pour les patients et les mesures visant à réduire au minimum ces contaminations autant que possible.

Les nitrosamines sont des molécules simples sur le plan chimique qui peuvent se former pendant les étapes de fabrication de médicaments chaque fois que des amines secondaires (ou tertiaires) et des nitrites sont présents, généralement en milieu acide. La procédure de saisine actuelle est réalisée dans ce contexte. Cependant, il convient de noter que la formation de nitrosamines peut également avoir lieu dans de nombreuses autres situations, notamment lors de processus biologiques.

La NDMA et la NDEA sont deux des cancérigènes mutagènes les plus puissants connus. Dès que le problème de contamination par les nitrosamines a été connu, des mesures de précaution immédiates ont été prises par les autorités compétentes dans l'UE, comme par exemple le rappel des lots affectés auprès des pharmacies. Initialement, ces mesures n'ont été nécessaires que pour les IPA contenant du valsartan provenant de quelques fabricants, mais ultérieurement d'autres sartans à noyau tétrazole ont également été concernés.

### Évaluation du risque de cancer supplémentaire

L'impact de la NDMA et de la NDEA sur la santé humaine est pour le moment extrapolé uniquement à partir des études menées chez l'animal. Cependant, étant donné que les mécanismes de lésions de l'ADN documentés dans ces études sont également pertinents chez l'homme et que les données *in vitro* obtenues avec des cellules humaines ne sont pas significativement différentes des données obtenues avec des cellules animales, il est prudent de supposer que les effets observés chez l'animal peuvent aussi se produire chez l'homme après une exposition à des quantités suffisamment importantes de ces nitrosamines.

En plus de la NDMA et de la NDEA, d'autres *N*-nitrosamines ont été détectées dans quelques médicaments contenant des sartans. On considère que les risques dus à des expositions multiples s'additionnent chez les patients, étant donné que les carcinogènes mutagènes sont actuellement considérés comme des toxines pouvant s'accumuler.

La ligne directrice de l'ICH M7(R1) établit des principes pour déterminer les limites des impuretés réactives de l'ADN/mutagènes. La détermination d'un apport acceptable (AA) est basée sur l'extrapolation du risque cancérigène à partir des données de cancérogénicité obtenues chez les rongeurs, comme étant la dose entraînant un cas de cancer sur 100 000 personnes exposées à vie à l'impureté. Les *N*-nitrosamines appartiennent aux composés de la «cohorte de préoccupation» dans cette ligne directrice. Pour ces raisons, les impuretés de *N*-nitrosamines dans les produits pharmaceutiques comme les sartans, destinés à l'utilisation à long terme, doivent être réduites autant que possible.

Il n'est pas possible de réaliser une évaluation complète des risques pour les patients précédemment exposés aux impuretés de la NDMA et/ou de la NDEA dans les sartans, en particulier le valsartan, dans lequel la plus forte contamination par les nitrosamines a été mise en évidence, car le degré réel d'exposition des patients est inconnu. Pour réaliser une évaluation individuelle des risques, il serait nécessaire de disposer de données sur les médicaments et les lots exacts utilisés par chaque patient. Ainsi, l'évaluation des risques est basée sur le pire scénario potentiel, qui serait une exposition partiellement combinée aux niveaux les plus élevés de NDEA pendant 4 ans (2011 à 2015) et à la NDMA pendant 6 ans (2012 à 2018) rapportée avec un sartan, entraînant un risque de cancer

supplémentaire théorique cumulatif de 29,5:100 000, soit 1:3 390 (0,029 %) extrapolé à partir des études menées chez le rat disponibles selon l'ICH M7 (R1). Par rapport au risque de cancer à vie d'environ 50 % dans la population européenne, ce risque supplémentaire est considéré comme très faible.

#### Considérations sur le contrôle des patients exposés

Le très faible risque théorique mentionné ci-dessus doit être comparé aux risques des mesures potentielles de contrôle des patients, comme la coloscopie ou la gastroscopie, qui peuvent dépasser le risque de cancer supplémentaire théorique. Par exemple, selon une revue récente, les risques de perforation ont été estimés à 4 pour 10 000 (intervalle de confiance à 95 %: 2-5) et d'hémorragie majeure à 8 pour 10 000 (intervalle de confiance à 95 %: 5-14) avec une coloscopie de dépistage. En outre, l'âge avancé, les comorbidités et l'utilisation d'anticoagulants étaient fortement associés à des complications gastrointestinales et non gastrointestinales. De plus, le ou les organes cibles de la toxicité de la NDMA/NDEA chez l'homme ne sont pas encore suffisamment clairs.

Pour ces raisons, le CHMP n'a pas pu identifier de méthodes de dépistage du cancer qui seraient bénéfiques pour les patients.

#### Mesures de modération des risques

Des mesures réglementaires appropriées (telles que la mise en quarantaine ou le rappel de lots) ont été prises, le cas échéant.

Des mesures supplémentaires sont nécessaires pour minimiser de manière prospective la réapparition de cette contamination.

D'après l'ensemble des données disponibles, le CHMP exige les actions suivantes:

1. Des évaluations des risques obligatoires doivent être réalisées pour les processus de fabrication des médicaments afin d'évaluer le risque théorique de formation des *N*-nitrosamines et de contamination par ces substances.
2. Modification des processus de fabrication, si nécessaire, afin de réduire la contamination autant que possible.
3. Mise en œuvre d'une stratégie de contrôle pour détecter et contrôler les impuretés de *N*-nitrosamines dans l'IPA (ou les produits intermédiaires, si cela est justifié).

Plus précisément, le CHMP a estimé que les limites de la NDMA et de la NDEA doivent être aussi basses que possible sur le plan technique. À cet égard, une limite de quantification de 0,03 ppm pour la NDMA et la NDEA serait réalisable d'après les données disponibles sur les méthodes d'analyse. Cette limite est considérée comme étant un seuil suffisamment robuste pour les IPA qui peut être atteint techniquement. En comparaison avec les doses journalières calculées sur la base de l'ICH M7(R1) d'après des données de toxicologie non clinique, il est possible de générer des facteurs de sécurité supplémentaires allant de 2,73 à 27,3 pour la NDMA et de 10 à 100 pour la NDEA, en définissant 0,03 ppm comme la limite technique cible commune pour la NDEA et la NDMA dans les IPA sartans à noyau tétrazole. Le concept sous-jacent de l'approche proposée consiste à limiter la quantité d'impuretés de *N*-nitrosamines autant que possible, quel que soit le type de sartan ou la dose.

La limite de 0,03 ppm pour la NDMA et la NDEA sera exécutoire après une période transitoire de 2 ans à compter de la notification de la décision de la Commission. Pendant cette période, les TMM et les fabricants sont invités à introduire les modifications pertinentes aux processus de fabrication des médicaments, ainsi qu'à mettre au point des méthodes d'analyse appropriées, tout en garantissant un approvisionnement adéquat du marché pour ces médicaments essentiels. Une limite provisoire est définie, basée sur les doses journalières selon les principes de l'ICH M7 (R1)

d'après des données de toxicologie, afin de maintenir entre-temps ces impuretés à un niveau acceptable. Ces limites provisoires sont basées sur la dose quotidienne maximale autorisée dans l'UE pour chaque sartan et varient donc entre elles, comme indiqué dans le tableau ci-dessous:

Médicament	Dose quotidienne max. (mg)	NDEA Limite en ppm dans l'IPA	NDMA Limite en ppm dans l'IPA
Valsartan	320	0,082	0,300
Losartan	150	0,177	0,640
Olmesartan	40	0,663	2,400
Irbesartan	300	0,088	0,320
Candesartan	32	0,820	3,000

Si la NDMA et la NDEA sont détectées en parallèle dans un lot d'IPA, le lot respectif doit être rejeté, étant donné qu'une contamination combinée se traduirait par un risque combiné, qui pourrait être supérieur à un cas supplémentaire de cancer pour 100 000 personnes.

Bien que les mesures se concentrent sur la NDMA et la NDEA, les principes utilisés dans cette procédure en termes d'évaluation de la toxicologie, de stratégie de contrôle et de modification des procédés de fabrication des médicaments doivent être appliqués par analogie aux autres nitrosamines.

En cas d'identification d'autres nitrosamines, il convient d'avertir immédiatement les autorités compétentes, en fournissant une évaluation toxicologique de l'impureté, une évaluation clinique des patients exposés, une analyse de la cause sous-jacente et un plan de mesures correctives (par exemple, modifications du processus de fabrication).

Globalement, compte tenu des données disponibles évaluées dans le cadre de cette procédure, le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant un sartan avec noyau tétrazole reste positif sous réserve des conditions imposées.

### Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le CHMP a considéré la procédure prévue à l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les produits contenant des sartans avec un noyau tétrazole (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan).
- Le CHMP a passé en revue les données de qualité concernant les procédés de fabrication des sartans avec un noyau tétrazole, les données analytiques comprenant les résultats des tests et les méthodes disponibles, ainsi que les données de toxicologie disponibles sur les N-nitrosamines détectées dans certains de ces produits. Le CHMP a également effectué une évaluation des risques pour les patients précédemment exposés à la NDMA et à la NDEA dans les sartans et calculé les doses journalières d'après les principes de l'ICH M7(R1) qui sont associées à un risque supplémentaire à vie de 1 patient sur 100 000.
- D'après l'analyse des causes sous-jacentes potentielles, le CHMP a estimé que l'ensemble des TAMM doivent procéder à une évaluation des risques des processus de fabrication utilisés pour les IPA dans leurs produits finis afin d'évaluer le risque de formation de N-nitrosamines et de contamination par ces substances.
- Une période de transition de deux ans est jugée acceptable pour modifier les processus de production afin d'obtenir des synthèses sans formation de N-nitrosamines, d'adopter des méthodes analytiques pour les stratégies de contrôle et d'éviter une pénurie de produits.

- Pendant cette période, les impuretés de NDMA et NDEA dans l'IPA doivent être contrôlées pendant une période de transition avec les limites calculées sur la base des principes de l'ICH M7 (R1) à l'aide de tests validés.
- Après la période de transition, une limite maximale pour la NDMA et la NDEA de 0,03 ppm doit être mise en œuvre, qui correspond au niveau quantifiable le plus bas d'après les performances des méthodes analytiques disponibles.
- En cas d'identification d'autres nitrosamines, les autorités compétentes doivent être immédiatement averties, en fournissant une évaluation toxicologique de l'impureté, une évaluation clinique des patients exposés, une analyse de la cause sous-jacente et un plan de mesures correctives.
- Le CHMP n'a pas pu identifier de méthodes de dépistage du cancer qui pourraient être bénéfiques pour les patients, compte tenu de l'incertitude du ou des organes cibles de la toxicité de la NDMA/NDEA chez l'homme et des risques liés aux mesures de contrôle des patients, comme la coloscopie ou la gastroscopie, qui peuvent dépasser le risque de cancer supplémentaire théorique.

### **Avis du CHMP**

Par conséquent, le CHMP considère que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant du candesartan, de l'irbesartan, du losartan, de l'olmesartan ou du valsartan reste favorable, sous réserve des conditions décrites ci-dessus.

Le CHMP recommande donc que les termes des autorisations de mise sur le marché pour les produits contenant du candesartan, de l'irbesartan, du losartan, de l'olmesartan ou du valsartan soient modifiés.