

Faites confiance à l'expérience
d'ENTRESTO^{MD} 36 000 patients
canadiens ont été traités
par ENTRESTO^{MD†}

Pour vos patients atteints d'insuffisance cardiaque, envisagez

Pr **ENTRESTO^{MD}**

Pour diminuer la fréquence des hospitalisations pour cause d'insuffisance
cardiaque (IC) et des décès cardiovasculaires (CV)^{2,3}



ENTRESTO^{MD} (sacubitril et valsartan) est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (de classe II ou III selon la NYHA) accompagnée d'une baisse de la fraction d'éjection, en vue de réduire la mortalité cardiovasculaire et la fréquence d'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque².

NYHA : New York Heart Association

* En date de novembre 2019.

† La portée clinique est inconnue.



Pr **Entresto^{MD}**
sacubitril/valsartan

Évaluation de l’effet du traitement par ENTRESTO^{MD†}

chez 8 442 patients adultes atteints d’insuffisance cardiaque (IC) chronique symptomatique avec baisse de la fraction d’éjection (fraction d’éjection ventriculaire gauche [FEVG] ≤ 40 %; cas de classes II, III ou IV de la NYHA)[‡]. ENTRESTO^{MD} n’est indiqué que pour le traitement de l’insuffisance cardiaque chez les patients NYHA de classe II ou III.

	PARADIGM-HF : Résultats de l’effet du traitement	Réduction du risque
Paramètre d’évaluation principal	Délai écoulé avant la première hospitalisation attribuable à l’insuffisance cardiaque ou le décès de cause cardiovasculaire ENTRESTO ^{MD} s’est révélé supérieur à l’énalapril sur les plans clinique et statistique en matière de décès CV ou de première hospitalisation pour cause d’IC (paramètre composite) [†] ENTRESTO ^{MD} (914/4 187) comparativement à l’énalapril (1 117/4 212) Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) : 0,80 (0,73-0,87); <i>p</i> = 0,0000002 [‡]	20 %
Composantes du paramètre d’évaluation principal :	Première hospitalisation pour cause d’IC ENTRESTO ^{MD} (537/4 187) comparativement à l’énalapril (658/4 212) Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) : 0,79 (0,71-0,89); <i>p</i> = 0,00004 [‡] Décès CV[§] ENTRESTO ^{MD} (558/4 187) comparativement à l’énalapril (693/4 212) Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) : 0,80 (0,71-0,89); <i>p</i> = 0,00004 [‡]	21 % 20 %

 Le paramètre principal a été défini comme le temps écoulé avant la survenue d’un premier événement. D’après la monographie d’ENTRESTO^{MD} et McMurray et coll^{2,3}.

Profils d’innocuité et de tolérabilité éprouvés

En raison de la manière dont les périodes préparatoires de l’essai PARADIGM-HF ont été conçues, les taux d’effets indésirables au cours de la période menée à double insu avec répartition aléatoire peuvent être inférieurs à ceux que l’on pourrait observer dans la pratique clinique actuelle.^{2†}

Résumé des effets indésirables d’intérêt particulier survenus chez ≥ 5 % des patients qui ont participé à la période menée à double insu avec répartition aléatoire de l’essai PARADIGM-HF[¶]

Effets indésirables	ENTRESTO ^{MD} n=4 203 (%)	Enalapril n=4 229 (%)
Hypotension	17,6	12,0
Hyperkaliémie	11,6	14,0
Insuffisance rénale	10,1	11,5
Toux	8,8	12,6
Étourdissements	6,3	4,9
Insuffisance rénale (y compris insuffisance rénale aiguë)	4,9	5,6

 ENTRESTO^{MD} pris 2 fois par jour en doses atteignant 97 mg de sacubitril/103 mg de valsartan. Énalapril pris 2 fois par jour en doses atteignant 10 mg. D’après la monographie d’ENTRESTO^{MD2}.

Au cours de la phase de traitement à double insu, la survenue d’autres effets indésirables de nature hypotensive a été plus fréquente chez les patients qui avaient fait de l’hypotension alors qu’ils recevaient ENTRESTO^{MD} plutôt que l’énalapril; ces effets indésirables comprenaient le passage de la tension artérielle systolique (TAS) sous les 90 mm Hg après le début de l’étude (5,2 et 3,1 %, respectivement), une chute d’au moins 30 mm Hg de la TAS de départ (5,4 et 3,2 %) et la présence simultanée de l’hypotension et d’une TAS de moins de 90 mm Hg (2,8 et 1,5 %)[‡].

[[]* La portée clinique comparative n’a pas été établie.

[[]† PARADIGM était un essai multinational à double insu avec répartition aléatoire comparant ENTRESTO^{MD} à l’énalapril. Avant leur admission à l’étude, les sujets devaient avoir un taux plasmatique de peptides natriurétiques de type B (BNP) ≥ 150 pg/mL ou de propeptides N-terminal du BNP (NT-proBNP) ≥ 600 pg/mL, ou encore avoir été hospitalisés en raison de l’IC au cours des 12 mois précédents et avoir un taux plasmatique de BNP ≥ 100 pg/mL ou de NT-proBNP ≥ 400 pg/mL. Les patients devaient avoir été traités par un inhibiteur de l’enzyme de conversion de l’angiotensine (ECA) ou par un antagoniste des récepteurs de l’angiotensine II (ARA II) à une dose équivalente à au moins 10 mg d’énalapril par jour pendant au moins quatre semaines avant la sélection et par des bêtabloquants aux doses maximales tolérées. Une fois leur traitement par un inhibiteur de l’ECA ou un ARA interrompu, les patients ont amorcé des périodes préparatoires séquentielles à simple insu au cours desquelles ils ont reçu de l’énalapril 10 mg deux fois par jour pendant 15 jours (durée médiane) avant de recevoir un comprimé d’ENTRESTO^{MD} à 49 mg de sacubitril/51 mg de valsartan (ENTRESTO 100 mg dans l’essai clinique) deux fois par jour pour une durée médiane de 29 jours. Les patients qui ont terminé avec succès les périodes préparatoires séquentielles ont été répartis de façon aléatoire pour entrer dans la phase à double insu et recevoir un comprimé d’ENTRESTO^{MD} à 97 mg de sacubitril/103 mg de valsartan (ENTRESTO 200 mg dans l’essai clinique; N = 4 209) deux fois par jour ou de l’énalapril 10 mg (N = 4 233) deux fois par jour. À la répartition aléatoire, la population à l’étude comprenait 70 % de cas de classe II de la NYHA, 24 % de cas de classe III, et 0,7 % de cas de classe IV (ENTRESTO^{MD} est seulement indiqué pour les classes II et III de la NYHA). Les patients prenaient aussi des bêtabloquants (94 %), des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (58 %) et des diurétiques (82 %). Le paramètre principal a été la survenue d’un premier événement de décès de cause CV ou d’hospitalisation attribuable à l’IC (paramètre composite). Pendant le traitement à double insu, la durée médiane du suivi a été de 27 mois, et certains patients ont été traités jusqu’à 4,3 ans².

[[]‡ Comme préétabli, les valeurs *p* sont unilatérales.

[[]§ Les décès de cause CV comprennent tous les patients décédés à la date butoir de la collecte de données, sans égard à l’hospitalisation antérieure.

[[]¶ Au cours de l’étude PARADIGM-HF, les patients devaient prendre successivement l’énalapril et ENTRESTO^{MD} durant deux périodes préparatoires à simple insu d’une durée médiane respective de 15 et 29 jours, avant de passer à la période de traitement réparti aléatoirement à double insu, visant à comparer ENTRESTO^{MD} à l’énalapril. Pendant la période préparatoire, 1 102 des patients (10,5 %) qui recevaient l’énalapril ont été définitivement retirés de l’étude, en raison d’effets indésirables dans 5,6 % des cas, dont les plus fréquents étaient l’atteinte rénale fonctionnelle (1,7 %), l’hyperkaliémie (1,7 %) et l’hypotension (1,4 %). Au cours de la période préparatoire suivante, qui comportait l’emploi d’ENTRESTO^{MD}, 10,4 % des patients restants ont été définitivement retirés de l’étude, en raison d’effets indésirables dans 5,9 % des cas, dont les plus fréquents ont été une fois de plus l’atteinte rénale fonctionnelle (1,8 %), l’hypotension (1,7 %) et l’hyperkaliémie (1,3 %)².

Étude PARADIGM-HF :

Le plus vaste essai clinique publié sur l’insuffisance cardiaque chronique (ICC)^{1,*}

Indications et usage clinique² :

ENTRESTO^{MD} (sacubitril et valsartan) est indiqué dans le traitement de l’insuffisance cardiaque (de classe II ou III selon la NYHA) accompagnée d’une baisse de la fraction d’éjection, en vue de réduire la mortalité cardiovasculaire et la fréquence d’hospitalisation pour cause d’insuffisance cardiaque.

ENTRESTO^{MD} doit être associé à d’autres formes de traitement de l’insuffisance cardiaque, à la place d’un inhibiteur de l’enzyme de conversion de l’angiotensine (IECA) ou d’un antagoniste des récepteurs de l’angiotensine II (ARA).

L’administration et l’adaptation de la dose d’ENTRESTO^{MD} doivent être entreprises par un médecin expérimenté dans le traitement de l’insuffisance cardiaque.

Il n’est pas nécessaire de modifier la posologie chez le patient âgé de plus de 65 ans. Cependant, l’emploi d’ENTRESTO^{MD} n’a été étudié que chez un petit nombre de sujets âgés de plus de 80 ans. La prudence est de mise chez ce type de patients.

L’innocuité et l’efficacité d’ENTRESTO^{MD} n’ont pas été établies chez l’enfant et l’adolescent âgé de moins de 18 ans.

Contre-indications² :

- Hypotension symptomatique de survenue récente avant la mise en route du traitement par ENTRESTO^{MD} (sacubitril et valsartan).

- Emploi concomitant de tout médicament contenant un IECA, sous peine d’accroître le risque d’œdème de Quincke. **Un intervalle d’au moins 36 heures doit séparer l’abandon de l’IECA et le début du traitement par ENTRESTO^{MD}.**

- Antécédents connus d’œdème de Quincke lié à l’emploi d’un IECA ou d’un ARA.

- Antécédents d’œdème de Quincke héréditaire ou idiopathique.

- Comme celui de tout médicament contenant un IECA ou un ARA, l’emploi d’ENTRESTO^{MD} avec des médicaments contenant de l’aliskirène est contre-indiqué en présence de diabète (de type 1 ou de type 2) ou d’insuffisance rénale modérée ou grave (DFGe < 60 mL/min/1,73 m²).

- Femmes enceintes ou qui allaitent.

- Hypersensibilité aux principes actifs (sacubitril ou valsartan) ou à tout excipient du produit.

Mises en garde et précautions les plus importantes² :

- Emploi d’ARA durant la grossesse :** L’emploi d’ARA durant la grossesse peut être nocif, voire mortel, pour le fœtus. En cas de grossesse, il faut abandonner l’emploi d’ENTRESTO^{MD} le plus tôt possible.

- Emploi d’un IECA :** Un intervalle d’au moins 36 heures doit séparer l’abandon de l’IECA et le début du traitement par ENTRESTO^{MD} en raison du risque d’œdème de Quincke. De même, il faut attendre au moins 36 heures après l’administration de la dernière dose d’ENTRESTO^{MD} avant d’entreprendre l’administration d’un IECA.

- Surveillance du NT-proBNP :** En raison de l’action du sacubitril sur les taux de BNP, seul le NT-proBNP peut constituer un biomarqueur adéquat en vue de la surveillance de la fonction cardiaque chez le patient qui reçoit ENTRESTO^{MD}.

- Administration de médicaments réputés pour faire augmenter la kaliémie :** L’administration concomitante d’ENTRESTO^{MD} et de médicaments réputés pour faire augmenter la kaliémie (p. ex., diurétiques d’épargne potassique, suppléments de potassium) commande la prudence.

Références : **1.** Données internes de Novartis — Expérience. **2019.** **2.** Monographie d’ENTRESTO^{MD}. Novartis Pharma Canada inc. 24 octobre 2017. **3.** McMurray JJ, Packer M, Desai AS et coll. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371(11):993-1004. **4.** Données internes de Novartis — PARADIGM. 2019.

Autres mises en garde et précautions pertinentes² :

- ENTRESTO^{MD} ne doit pas être administré avec d’autres médicaments contenant un ARA.

- L’administration d’ENTRESTO^{MD} avec des inhibiteurs de la rénine à action directe tels que l’aliskirène commande la prudence.

- Œdème de Quincke : La prudence est de mise chez les patients ayant des antécédents d’œdème de Quincke et les personnes de race noire.

- Hypotension symptomatique : Il est déconseillé d’administrer ENTRESTO^{MD} aux patients dont la tension artérielle systolique est inférieure à 100 mm Hg au début du traitement.

- Hyperkaliémie : On doit mesurer la kaliémie avant d’entreprendre le traitement par ENTRESTO^{MD} et pendant celui-ci au besoin, suivant la propension du patient à l’hyperkaliémie. L’emploi d’ENTRESTO^{MD} n’a pas été étudié chez des sujets dont la kaliémie était supérieure à 5,2 mmol/L avant le début du traitement. Il est recommandé de surveiller attentivement la kaliémie, spécialement en présence de facteurs de risque tels qu’une atteinte rénale grave, le diabète ou l’hypoaldostéronisme, ou chez le patient dont l’alimentation est riche en potassium.

- On peut s’attendre que la fonction rénale des patients vulnérables ralentisse durant le traitement. Il faut surveiller étroitement la créatininémie, pour réduire la dose d’ENTRESTO^{MD} ou en interrompre l’administration en présence d’une baisse cliniquement importante de la fonction rénale. La fonction rénale doit être évaluée avant la mise en route du traitement et durant celui-ci si la situation clinique le justifie.

- L’emploi d’ENTRESTO^{MD} chez le patient atteint de sténose artérielle rénale exige la prudence. Une surveillance attentive de la fonction rénale s’impose.

- Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer de recourir à une méthode contraceptive tout au long du traitement et jusqu’à une semaine après l’administration de la dernière dose d’ENTRESTO^{MD}.

- Femmes qui allaitent : En raison du risque d’effets indésirables chez le nourrisson, on doit choisir entre l’allaitement et le traitement par ENTRESTO^{MD} après avoir pesé les avantages de l’allaitement et l’importance du traitement pour la mère.

- En présence d’insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), la posologie initiale recommandée s’établit à 24 mg de sacubitril/26 mg de valsartan, 2 fois par jour. L’emploi d’ENTRESTO^{MD} est déconseillé en présence d’insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

- L’emploi d’ENTRESTO^{MD} est déconseillé chez les patients atteints d’insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²).

Pour de plus amples renseignements :

Veillez consulter la monographie du produit à l’adresse www.novartis.ca/fr/monographieentresto pour obtenir des renseignements importants sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie qui n’ont pas été abordés dans le présent document. Vous pouvez également vous procurer la monographie du produit en appelant au 1 800 363-8883.

Amorce du traitement par ENTRESTO^{MD} et augmentation graduelle jusqu'aux doses cibles²

Le traitement par ENTRESTO^{MD} peut être mis en route uniquement chez le patient dans un état clinique stable dont la tension artérielle systolique, la kaliémie et la fonction rénale sont acceptables.

Patients :

- ayant déjà reçu des doses d'IECA ou d'ARA inférieures aux doses recommandées dans les lignes directrices
- présentant des facteurs de risque d'hypotension, p. ex., s'il est âgé d'au moins 75 ans ou que sa tension artérielle systolique est basse
- présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B)

Dose initiale

Dose cible



Patients :

- ayant déjà reçu un IECA ou un ARA aux doses recommandées dans les lignes directrices

Dose initiale

Dose cible



TAS : tension artérielle systolique

D'après la monographie d'ENTRESTO^{MD2}

Discontinuation du traitement par un IECA pour une période de sevrage de 36 heures².

Un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer la prise de la dernière dose d'IECA et le début du traitement par ENTRESTO^{MD2}.

En présence de problèmes de tolérance, p. ex., hypotension symptomatique ou hyperkaliémie, on peut envisager de réduire temporairement la dose ou de suspendre le traitement par ENTRESTO^{MD2}.

Normalement, ENTRESTO^{MD} doit être administré conjointement avec d'autres formes de traitement médical de l'insuffisance cardiaque, incluant l'usage de diurétiques, de bêtabloquants et d'antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes, selon l'état clinique et la tolérance du patient².

ENTRESTO^{MD} ne doit pas être administré avec d'autres médicaments contenant un IECA en raison du risque d'œdème de Quincke ni avec d'autres médicaments contenant un ARA².

ENTRESTO^{MD} doit être utilisé à la place d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un ARA².

 **NOVARTIS**

Novartis Pharma Canada inc.
385 boulevard Bouchard
Dorval (Québec) H9S 1A9
www.novartis.ca/fr
Tél. : 514 631-6775 Téléc. : 514 631-1867
Tél. information médicale : 1 800 363-8883

© 2019 Novartis Pharma Canada inc.
Tous droits réservés.
Décembre/2019 - PRO/ENT/0215F



Entresto^{MD}
sacubitril/valsartan