

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SACUVAL 100 mg, comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

SACUVAL 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).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

SACUVAL est indiqué pour réduire le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires chez les patients adultes souffrant d'insuffisance cardiaque systolique (classe NYHA II-IV, FEVG $\leq$ 40%). Sacuval est administré en étant associé, de manière appropriée, avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque (par ex. bêtabloquants, diurétiques et antagonistes des minéralocorticoïdes) au lieu d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un ARA (voir «Propriétés/Effets»).

4.2. Posologie et mode d'administration

La dose initiale recommandée de Sacuval est de 100 mg deux fois par jour. Une dose initiale de 50 mg deux fois par jour est recommandée pour les patients actuellement non traités par un inhibiteur de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (ARA), et doit être envisagée chez les patients traités jusqu'ici avec une dose faible de ces principes actifs (voir «Propriétés/Effets»).

La dose de Sacuval peut être doublée toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la dose cible de 2x 200 mg par jour, en fonction de la tolérance.

La dose d'entretien cible de Sacuval est de 200 mg deux fois par jour.

Le traitement par Sacuval peut être initié au plus tôt 36 heures après l'arrêt d'un inhibiteur de l'ECA, compte tenu du risque potentiel d'angio-œdème lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA (voir «Contre-indications»).

En raison de son activité antagoniste du récepteur de l'angiotensine II, Sacuval ne doit pas être administré de façon concomitante avec un ARA (voir «Mises en garde et précautions» et «Interactions»).

Les patients avec une tension artérielle systolique (systolic blood pressure, SBP) <100 mmHg n'ont pas été étudiés; Sacuval doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients. Si les patients présentent des problèmes de tolérance (hypotension symptomatique, hyperkaliémie, insuffisance rénale), il est recommandé d'ajuster la posologie des médicaments concomitants, de réduire temporairement la dose de Sacuval ou d'arrêter celui-ci.

Mode d'administration

Sacuval peut être administré indépendamment des repas (voir «Propriétés/Effets»).

Groupes de patients particuliers

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (eGFR 60 - 90 ml/min/1,73 m²) à modérée (eGFR 30 - 60 ml/min/1,73 m²).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), il est recommandé de commencer par une dose de 50 mg deux fois par jour. La prudence est recommandée lors de l'utilisation de Sacuval chez ce groupe de patients.

Sacuval est contre-indiqué chez les patients avec eGFR <10 ml/min/1,73 m² (voir «Contre-indications»).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'administration de Sacuval à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe Child-Pugh A).

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe Child-Pugh B), il est recommandé de commencer par une dose de 50 mg deux fois par jour.

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C). Il est donc déconseillé d'utiliser Sacuval chez ces patients (voir «Propriétés/Effets»).

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de Sacuval n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Patients âgés (plus de 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des principes actifs, sacubitril ou valsartan, ou à l'un des excipients.

- Utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'ECA (voir « Mises en garde et précautions», «Posologie/Mode d'emploi» et «Interactions»). Sacuval peut être administré au plus tôt 36 heures après l'arrêt d'un traitement par inhibiteur de l'ECA.
- Antécédent connu d'angio-œdème lié à un traitement antérieur par inhibiteur de l'ECA ou ARA.
- Angio-œdème héréditaire.
- Utilisation concomitante de Sacuval avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) (cf. rubriques « Mises en garde et précautions » et « Interactions»).
- Insuffisance rénale sévère avec $eGFR < 10 \text{ ml/min/1,73m}^2$ en raison de données manquantes.
- Grossesse (voir « Grossesse/Allaitement»).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

En raison du risque d'angio-œdème, Sacuval ne doit pas être administré de façon concomitante avec un inhibiteur de l'ECA. Un traitement par Sacuval peut commencer au plus tôt 36 heures après la prise de la dernière dose d'un traitement par inhibiteur de l'ECA. Lors de l'arrêt de Sacuval, un traitement par inhibiteur de l'ECA peut être initié au plus tôt 36 heures après la dernière dose de Sacuval (voir « Contre-indications», «Posologie/mode d'emploi» et «Interactions»).

En raison de son activité antagoniste du récepteur de l'angiotensine II, Sacuval ne doit pas être administré avec un ARA (voir « Posologie/mode d'emploi» et «Interactions»).

L'utilisation concomitante de Sacuval avec des inhibiteurs directs de la rénine tels que l'aliskirène n'est pas recommandée (voir « Contre- indications » et « Interactions »). Sacuval ne doit pas être administré avec l'aliskirène chez les patients avec diabète sucré ou les patients avec fonction rénale limitée ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), (voir «Contre-indications» et«Interactions»).

Hypotension artérielle

Des cas d'hypotension symptomatique ont été rapportés chez des patients traités par Sacuval dans le cadre des études cliniques; en particulier chez les patients d'âge ≥ 65 ans, ceux atteints d'une maladie rénale et ceux avec une SBP basse ($< 112 \text{ mmHg}$). Les rapports d'hypotension en tant qu'événement indésirable ont été plus fréquents sous Sacuval (17.6%) que sous énalapril (12.0%). Lors de l'initiation du traitement par Sacuval ou pendant un ajustement posologique, il convient de surveiller la tension artérielle à intervalles réguliers, conformément à la pratique clinique habituelle. En cas d'hypotension,

il est recommandé de réduire temporairement la dose ou de suspendre temporairement Sacuval (voir « Posologie/mode d'emploi »). Il faudra envisager d'ajuster la posologie des diurétiques, des traitements hypotenseurs concomitants et de traiter les autres causes d'hypotension (par ex. hypovolémie). En règle générale, il n'est pas nécessaire d'arrêter définitivement le traitement. La probabilité d'une hypotension symptomatique augmente en cas d'hypovolémie, par ex. à la suite d'un traitement par 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 Sacuval.

Insuffisance rénale

Comme tous les principes actifs agissant sur le système rénine-angiotensine- aldostérone, Sacuval peut être associé à une dégradation de la fonction rénale. Dans l'étude PARADIGM-HF, l'incidence des cas d'insuffisance rénale cliniquement significative était faible et un arrêt du traitement lié à ce problème était moins fréquent sous Sacuval (0,65%) que sous énalapril (1,28%). Une réduction de la dose de Sacuval doit être envisagée chez les patients qui développent une diminution cliniquement significative de la fonction rénale. En cas d'utilisation de Sacuval chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (eGFR <30 ml/min/1,73m²), il convient de faire preuve de prudence (voir «Posologie/mode d'emploi» et «Propriétés/Effets»). Sacuval est contre-indiqué chez les patients avec eGFR <10 ml/min/1.73m² (voir «Contre-indications»).

Hyperkaliémie

Comme tous les principes actifs agissant sur le système rénine-angiotensine- aldostérone, Sacuval peut être associé à un risque accru d'hyperkaliémie. Dans l'étude PARADIGM-HF, l'incidence des cas d'hyperkaliémie cliniquement significative entraînant l'arrêt du traitement était faible (0,26% des patients sous Sacuval pour 0,35% des patients sous énalapril). Des hyperkaliémies > 5,5 mmol/l ont été observées chez environ 16% des patients sous Sacuval et respectivement, sous énalapril. Les événements indésirables associés à l'hyperkaliémie ont été rapportés chez 11,9% des patients traités par Sacuval par rapport à 14,3% des patients traités par énalapril (voir «Effets indésirables»). Les médicaments connus pour élever le taux de potassium (par ex. les diurétiques épargneurs de potassium, les suppléments potassiques) doivent être utilisés avec précaution en cas d'administration concomitante de Sacuval. En cas d'hyperkaliémie cliniquement significative, il faut envisager des mesures telles que la réduction de l'apport de potassium dans l'alimentation ou un ajustement de la posologie des médicaments concomitants. Il est recommandé de surveiller le potassium sérique en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une insuffisance rénale sévère, un diabète, un hypoaldostéronisme ou ceux ayant un régime alimentaire riche en potassium (voir «Posologie/mode d'emploi»).

Angio-œdèmes

Des angio-œdèmes ont été signalés chez des patients traités par Sacuval. En cas d'angio-œdème, il faut arrêter immédiatement Sacuval et mettre en place un traitement et une surveillance appropriés, jusqu'à la disparition totale et durable des signes et symptômes. Sacuval ne doit pas être ré-administré. Dans les cas confirmés d'angio-œdème où l'œdème est limité au visage et aux lèvres, celui-ci est généralement résorbé sans traitement. Toutefois, les antihistaminiques se sont avérés utiles pour soulager les symptômes.

Un angio-œdème accompagné d'un œdème pharyngé peut entraîner la mort. Si la langue, la glotte ou le pharynx sont impliqués, ce qui mène probablement à une obstruction des voies respiratoires, il faut immédiatement instaurer un traitement adéquat, par ex. par solution d'épinéphrine/adrénaline 1:1000 (0,3 ml à 0,5 ml) sous-cutanée et/ou des mesures pour maintenir ouvertes les voies respiratoires.

Les patients avec des antécédents d'angio-œdème n'ont pas été étudiés. Ces patients étant davantage exposés au risque d'angio-œdème, il convient de faire preuve de prudence en administrant Sacuval à ce groupe de patients. Sacuval ne doit pas être utilisé chez des patients avec un angio-œdème connu dans l'anamnèse lié à un traitement antérieur par inhibiteurs de l'ECA ou ARA ou chez des patients présentant un angio-œdème héréditaire (voir «Contre-indications»).

Les patients d'origine ethnique africaine peuvent avoir une plus grande susceptibilité aux angio-œdèmes.

Patients avec une sténose de l'artère rénale

Comme d'autres médicaments ayant un effet sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, Sacuval peut augmenter l'hématurie et la créatinine sérique chez les patients présentant une sténose bilatérale ou unilatérale de l'artère rénale. Chez les patients avec une sténose de l'artère rénale, il convient de faire preuve de prudence et de surveiller la fonction rénale.

Biomarqueurs

Chez les patients traités par Sacuval, le peptide natriurétique de type B (BNP) n'est pas un biomarqueur approprié pour l'insuffisance cardiaque, car le BNP est un substrat de la néprilysine (voir «Propriétés/Effets»).

L'effet d'inhibition de la néprilysine de Sacuval sur l'expression de CD10 dans des cellules normales et néoplasiques n'a pas été étudié et est inconnu.

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

Interactions prévisibles entraînant une contre-indication

Inhibiteurs de l'ECA: L'utilisation simultanée de Sacuval avec des inhibiteurs de l'ECA est contre-indiquée, car l'inhibition concomitante de la néprilysine (NEP) avec un traitement par inhibiteur de l'ECA peut augmenter le risque d'angio-œdème. Un traitement par Sacuval peut être initié au plus tôt 36 heures après la prise de la dernière dose d'un traitement par inhibiteur de l'ECA. Un traitement par inhibiteur de l'ECA peut être initié au plus tôt 36 heures après la dernière dose de Sacuval (voir «Contre-indications» et «Posologie/mode d'emploi»).

Aliskirène: L'utilisation concomitante d'aliskirène et de Sacuval est contre-indiquée chez les patients avec diabète sucré ou les patients avec fonction rénale limitée ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), (voir «Contre-indications» et «Mises en garde et précautions»).

Interactions prévisibles en raison desquelles l'utilisation concomitante est déconseillée

En raison de son activité antagoniste du récepteur de l'angiotensine II, Sacuval ne doit pas être pris avec un ARA (voir «Mises en garde et précautions»).

Interactions observées à prendre en compte

Statines: Les données in vitro portent à conclure que le sacubitril inhibe les transporteurs OATP1B1 et OATP1B3. Sacuval peut donc augmenter l'exposition systémique aux substrats d'OATP1B1 et OATP1B3, tels que les statines.

L'utilisation concomitante de Sacuval a augmenté jusqu'à deux fois la C_{max} de l'atorvastatine et de ses métabolites, l'ASC étant multipliée par 1,3. La prudence est donc de rigueur en cas d'utilisation concomitante de Sacuval avec des statines. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été observée lors de l'administration concomitante de Sacuval et de simvastatine.

Sildénafil: L'administration d'une dose de sildénafil avec Sacuval à l'état d'équilibre chez les patients atteints d'hypertension s'est accompagnée d'une baisse plus importante de la tension artérielle que l'administration de Sacuval seul. Il convient donc de faire preuve de prudence lors du début d'un traitement par sildénafil ou un autre inhibiteur de PDE-5 chez les patients sous Sacuval.

Interactions prévisibles à prendre en compte

Potassium: L'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par ex. triamtérene,

amiloride), d'antagonistes des minéralocorticoïdes (par ex. spironolactone, éplérénone), de suppléments potassiques ou de substituts de sel contenant du potassium peut entraîner une augmentation du potassium sérique et de la créatininémie. Il convient de surveiller le potassium sérique en cas d'administration concomitante de Sacuval avec ces substances (voir «Mises en garde et précautions»).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y compris inhibiteurs sélectifs de cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2): Chez les patients âgés, les patients présentant une déplétion volémique (y compris les patients sous diurétiques) ou les patients dont la fonction rénale est altérée, l'utilisation concomitante de Sacuval et d'AINS peut augmenter le risque de détérioration de la fonction rénale. C'est pourquoi il convient de surveiller la fonction rénale en cas d'instauration ou de modification du traitement par Sacuval chez les patients traités en même temps par des AINS.

Lithium: Le potentiel d'interaction entre Sacuval et le lithium n'a pas été étudié. Une augmentation réversible du lithium sérique et une toxicité ont été décrites sous administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'ECA ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. C'est pourquoi il est recommandé de surveiller étroitement le lithium sérique en cas d'utilisation concomitante avec Sacuval. L'utilisation concomitante d'un diurétique peut encore augmenter le risque de toxicité au lithium.

Transporteurs: Les métabolites actifs du sacubitril (LBQ657) et du valsartan sont des substrats d'OATP1B1, OATP1B3, OAT1 et OAT3; le valsartan est d'ailleurs un substrat de MRP2. C'est pourquoi l'administration concomitante de Sacuval avec des inhibiteurs d'OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (par ex. rifampicine/rifampine, cyclosporine), OAT1 (par ex. ténofovir, cidofovir) ou MRP2 (par ex. ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique au LBQ657 ou au valsartan. Il convient de faire preuve de prudence lors de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement concomitant avec ces principes actifs.

Pas d'interactions significatives

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de Sacuval et de furosémide, digoxine, warfarine, hydrochlorothiazide, amlodipine, metformine, oméprazole, carvedilol, nitroglycérine intraveineuse ou lévonorgestrel/éthinyloestradiol en combinaison. Aucune interaction avec l'aténolol, l'indométhacine, le glyburide ou la cimétidine n'est attendue.

Interactions liées au CYP-450: Les études in vitro du métabolisme indiquent que le potentiel d'interactions médicamenteuses reposant sur le CYP-450 est faible en raison de la faible métabolisation de Sacuval par les enzymes CYP-450. Sacuval n'a ni un effet inducteur, ni un effet inhibiteur sur les enzymes CYP-450.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception pendant le traitement par Sacuval et jusqu'à une semaine après la dernière dose.

Grossesse

Comme d'autres principes actifs ayant un effet direct sur le SRAA, Sacuval ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir «Contre-indications»). Sacuval agit entre autres par un antagonisme de l'angiotensine II; on ne peut donc exclure un risque pour le fœtus. En cas de prise de valsartan pendant la grossesse, des altérations du fœtus en développement (par ex. avortement spontané, oligoamnios et altération de la fonction rénale chez le nouveau-né) ont été rapportées. Dans certaines études expérimentales sur des animaux, une toxicité de reproduction a été observée (voir «Données précliniques»). En cas de grossesse survenant pendant le traitement, il faut arrêter Sacuval dès que possible.

Allaitement

On ignore si Sacuval passe dans le lait maternel. Les composants de Sacuval, le sacubitril et le valsartan, ont été excrétés dans le lait de rates allaitantes (voir «Données précliniques»). En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités, l'utilisation de Sacuval est déconseillée pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet de Sacuval sur la fertilité humaine. Dans des études chez des rats mâles et femelles, aucune altération de la fertilité n'a été observée (voir «Données précliniques»).

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

Aucune étude n'a été réalisée à ce sujet. Il convient d'être prudent en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines, des vertiges ou de la fatigue peuvent se présenter suite à la prise de la préparation.

4.8. Effets indésirables

La sécurité de Sacuval chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique a été évaluée dans l'étude pivot de phase 3 PARADIGM-HF, qui a comparé des patients traités par Sacuval 200 mg deux

fois par jour (n=4203) ou par énalapril 10 mg (n=4229). Les patients recevant Sacuval ont été traités pendant une période maximale de 4,3 ans, avec une durée médiane d'exposition de 24 mois; 3271 patients ont été traités pendant plus d'une année.

L'arrêt du traitement en raison d'un effet indésirable pendant la phase en double aveugle de l'étude PARADIGM-HF est survenu chez 450 patients sous Sacuval (10,71%) et 516 patients sous énalapril (12,20%). Les événements les plus fréquemment associés à une adaptation de la posologie ou un arrêt du traitement étaient l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale.

L'incidence globale des effets indésirables du médicament (EIM) de Sacuval chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque était comparable à celle observée avec l'énalapril. Le profil des EIM correspond aux propriétés pharmacologiques de Sacuval et aux maladies sous-jacentes des patients.

La fréquence globale des effets indésirables était indépendante du sexe, de l'âge et de l'origine ethnique.

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), y compris les cas isolés. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent: anémie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent: Hyperkaliémie

Fréquent: Hypokaliémie, hypoglycémie

Affections du système nerveux

Fréquent: vertiges, céphalées

Peu fréquent: vertige orthostatique

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent: Vertige

Affections vasculaires

Très fréquent: Hypotension

Fréquent: Syncope, hypotension orthostatique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent: Toux

Affections gastro-intestinales

Fréquent: Diarrhée, nausées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent: Angio-œdèmes, prurit, éruption cutanée

Affections du rein et des voies urinaires

Très fréquent: Altération de la fonction rénale

Fréquent: Insuffisance rénale (insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë)

Affections du système immunitaire

Peu fréquent: Hypersensibilité (y compris anaphylaxie) Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Fréquent: Fatigue, asthénie

Tableau 1 : Effets indésirables du médicament dans l'étude PARADIGM-HF, population de sécurité

Effets indésirables du médicament	Sacuvall 200 mg deux fois par jour (%)*	ENALAPRIL 10 mg deux fois par jour(%)*	Catégorie de fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Anémie	4,00	4,75	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hyperkaliémie**	11,61	14,00	Très fréquent
Hypokaliémie	3,31	2,53	Fréquent
Affections du système nerveux			
Vertiges	6,33	4,87	Fréquent
Vertige orthostatique	0,57	0,28	Peu fréquent

Céphalée	2,45	2,51	Fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe			
Vertige	1,45	1,40	Fréquent
Affections vasculaires			
Hypotension	17,61	11,97	Très fréquent
Syncope	2,24	2,70	Fréquent
Hypotension orthostatique	1,52	0,80	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Toux	8,78	12,60	Fréquent
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	4,62	4,47	Fréquent
Nausées	2,09	2,36	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Angio-œdèmes	0,45	0,24	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires			
Insuffisance rénale	10,14	11,52	Très fréquent
Défaillance rénale (insuffisance rénale, défaillance rénale aiguë)	4,76	5,30	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue	2,97	3,05	Fréquent
Asthénie	2,09	1,84	Fréquent

* Population de sécurité

** Les événements indésirables associés à l'hyperkaliémie ont été rapportés chez 11,9% des patients traités par Sacuval par rapport à 14,3% des patients traités par énalapril (voir «Effets indésirables»).

Fonction cognitive

La néprilysine est l'une des nombreuses enzymes prenant part à la clairance de la bêta-amyloïde (Aβ) du cerveau et du liquide céphalo-rachidien (LCR). L'administration de 400 mg de Sacuval une fois par jour pendant 2 semaines chez des sujets sains n'a entraîné aucune modification de la concentration d'Aβ1-40 et 1-42 dans le LCR, mais s'est accompagnée d'une augmentation de l'Aβ1-38 dans le LCR par rapport au placebo. La pertinence clinique de cette découverte est inconnue (voir «Propriétés/Effets»). Dans l'étude PARADIGM-HF, l'incidence globale d'événements indésirables liés à la démence a été faible et comparable d'un groupe de traitement à l'autre (0,3% dans le groupe Sacuval et 0,4% dans le groupe Énalapril). Aucune analyse prospective spécifique de la fonction cognitive n'a été entreprise. Des patients avec trouble cognitif léger (MCI [mild cognitive impairment]) ou avec démence existante n'ont pas été séparément étudiés.

L'effet potentiel de Sacuval sur la fonction cognitive et le dépôt de bêta-amyloïde dans le cerveau est actuellement évalué dans des études chez des patients insuffisants cardiaques.

4.9. Surdosage

Chez l'être humain, des données limitées sont disponibles sur le surdosage de Sacuval chez des sujets. L'administration unique de 1200 mg et l'administration répétée de 900 mg (14 jours) de Sacuval ont été étudiées chez des volontaires sains. Ces administrations ont été bien tolérées.

En raison de l'effet antihypertenseur de Sacuval, l'hypotension est le symptôme le plus probable d'un surdosage. Il convient d'instaurer un traitement symptomatique.

En raison d'une liaison importante aux protéines, il est peu probable qu'Sacuval puisse être éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Sacuval contient un complexe sodique composé de sacubitril et de valsartan. LBQ657 est le métabolite actif du sacubitril; il inhibe la néprilysine (endopeptidase neutre, NEP). Le valsartan bloque le récepteur de l'angiotensine II type 1 (AT1). La combinaison de ces deux inhibiteurs est appelée inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine (ARNI - angiotensin receptor-neprilysin inhibitor).

Les effets cardiovasculaires et rénaux de Sacuval chez les patients insuffisants cardiaques s'expliquent par un mécanisme d'action double: D'une part, l'inhibition de la dégradation des peptides (par exemple les peptides natriurétiques, PN) par l'inhibiteur de la néprilysine LBQ657 entraîne leur accumulation et, d'autre part, le valsartan inhibe les effets nocifs de l'angiotensine II. Les PN agissent en activant les récepteurs membranaires couplés au système guanylate cyclase, ce qui entraîne une augmentation des concentrations de guanosine monophosphate cyclique (cGMP) en tant que «second messenger» (second messenger). Ceci favorise à son tour une vasodilatation, une natriurèse et une diurèse, augmente le débit de filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal, inhibe la libération de rénine et d'aldostérone, réduit l'activité sympathique et induit des effets antihypertrophiques et antifibrotiques. Une activation durable du système rénine-angiotensine-aldostérone entraîne une vasoconstriction, une rétention rénale hydrosodée, une activation de la croissance et de la prolifération cellulaires et, par la suite, des processus

de remodelage cardiovasculaire mal adaptés. Le valsartan inhibe les effets néfastes cardiovasculaires et rénaux de l'angiotensine II en bloquant sélectivement le récepteur AT1, inhibant par ailleurs la libération d'aldostérone dépendante de l'angiotensine II.

Propriétés pharmacodynamiques

Les effets pharmacodynamiques de Sacuval ont été étudiés après l'administration de doses uniques et multiples chez des sujets sains et des patients insuffisants cardiaques. Ils correspondent à une inhibition de la néprilysine couplée à un blocage du SRAA. Dans le cadre d'une étude de sept jours contrôlée contre valsartan chez des patients avec une fraction d'éjection (HFrEF) réduite, Sacuval a entraîné une augmentation significative, non continue, de la natriurèse, une élévation de la cGMP dans l'urine et une baisse du MR-proANP et du NT-proBNP dans le plasma par rapport au valsartan. Dans le cadre d'une étude de 21 jours chez des patients atteints de HFrEF, Sacuval a augmenté l'ANP et la cGMP dans l'urine et la cGMP dans le plasma, réduisant le NT-proBNP, l'aldostérone et l'endothéline 1 dans le plasma par rapport aux valeurs initiales. En outre, Sacuval a bloqué le récepteur AT1, comme le montrent l'augmentation de l'activité rénine plasmatique et les taux plasmatiques de rénine élevés. Dans le cadre de l'étude PARADIGM-HF, Sacuval a réduit le NT-proBNP dans le plasma, augmentant le BNP dans le plasma et la cGMP dans l'urine par rapport à l'énalapril. Alors que le BNP est un substrat de la néprilysine, le NT-proBNP ne l'est pas.

Le BNP n'est donc pas un biomarqueur adapté pour surveiller l'insuffisance cardiaque chez les patients traités par Sacuval (voir «Mises en garde et précautions»). Le NT-proBNP n'est pas un substrat de la néprilysine et convient donc mieux comme biomarqueur.

Dans une étude clinique spécialement conçue dans cette optique chez des hommes sains, l'administration unique de 400 mg et 1200 mg de Sacuval n'a eu aucun effet sur la repolarisation cardiaque.

La néprilysine est l'une des nombreuses enzymes prenant part à la clairance de la bêta-amyloïde (A β) du cerveau et du liquide céphalo-rachidien (LCR). L'administration de 400 mg de Sacuval une fois par jour pendant 2 semaines chez des sujets sains n'a entraîné aucune modification de la concentration d'A β 1-40 et 1-42 dans le LCR, mais s'est accompagnée d'une augmentation de l'A β 1-38 dans le LCR par rapport au placebo. La signification clinique de ces résultats est inconnue (voir «Données précliniques»), les changements structuraux et fonctionnels du SNC n'ayant pas été étudiés. Les effets potentiels de Sacuval sur la fonction cognitive et le dépôt de bêta-amyloïde dans le cerveau seront évalués dans une étude chez des patients insuffisants cardiaques.

Efficacité clinique PARADIGM-HF

PARADIGM-HF était une étude randomisée multinationale en double aveugle comparant Sacuval à l'énalapril chez 8442 patients. Les médicaments ont été administrés à des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA II à IV) et de dysfonction systolique (fraction

d'éjection du ventricule gauche $\leq 40\%$) en complément d'autres traitements ($>90\%$ de bêtabloquants, env. 80% de diurétiques, env. 50% d'antagonistes des minéralocorticoïdes). Le critère d'évaluation primaire composite était constitué du décès d'origine cardiovasculaire (CV) et de l'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque (IC).

Avant l'inclusion dans l'étude, les patients étaient bien contrôlés par un traitement correspondant à la prise en charge standard, notamment inhibiteurs de l'ECA/ARA ($> 99\%$), bêtabloquants (94 %), antagonistes des minéralocorticoïdes (58 %) et diurétiques (83 %). La durée d'observation médiane était de 27 mois et les patients ont été traités pendant 4,3 ans au maximum. Les patients avec une TA systolique <100 mmHg n'ont pas été inclus dans l'étude.

Les patients devaient arrêter leur traitement actuel par inhibiteur de l'ECA ou ARA et ont été inclus dans une phase d'amorce séquentielle en simple aveugle pendant laquelle ils étaient traités par Énalapril 10 mg deux fois par jour. La suite du traitement s'est faite avec une dose de 100 mg de Sacuval deux fois par jour, augmentée à 200 mg deux fois par jour après 1 à 2 semaines. Les patients qui toléraient bien les traitements d'amorce ont ensuite été randomisés pour recevoir soit Sacuval, soit l'énalapril. Dans la phase en double aveugle de l'étude, les patients recevaient 200 mg de Sacuval ou 10 mg d'énalapril deux fois par jour (Sacuval [n=4209]; énalapril [n=4233]).

L'âge moyen du collectif de patients étudié était de 64 ans; 19% avaient 75 ans ou plus. Lors de la randomisation, 70% des patients ont été classés NYHA II et 25% NYHA III/IV.

Dans le groupe sous Sacuval, 76% des patients ont reçu jusqu'à la fin de l'étude la dose cible de 200 mg deux fois par jour (dose quotidienne moyenne 375 mg). Dans le groupe sous énalapril, 75% des patients ont reçu jusqu'à la fin de l'étude la dose cible de 10 mg deux fois par jour (dose quotidienne moyenne 18,9 mg).

Sacuval a réduit de manière statistiquement significative le risque de décès d'origine cardiovasculaire ou hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque par rapport à énalapril, de 20% (hazard ratio [HR]: 0,80, IC à 95% [0,73 - 0,87]). La réduction absolue du risque était de 4,69%. Cet effet a été observé rapidement et s'est maintenu sur toute la durée de l'étude. Une réduction statistiquement significative des décès d'origine cardiovasculaire et de la première hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque a été observée (décès cause CV: RRR 20%, HR 0,80; IC à 95% [0,71 - 0,89], 3,13% de réduction absolue du risque; hospitalisation pour cause insuffisance cardiaque: RRR 21%; HR 0,79; IC à 95 [0,71 - 0,89], réduction absolue du risque 2,80%); cf. tableau 1. La mort subite cardiaque était la cause de 45% des décès pour cause CV. Cette valeur était réduite de 20% chez les patients sous Sacuval par rapport à ceux sous énalapril (HR 0,80; IC à 95% [0,68; 0,94]). La défaillance cardiaque a contribué à 26 % des décès d'origine CV. Cette valeur était réduite de 21% chez les patients sous Sacuval par rapport à ceux sous énalapril (HR 0,79; IC à 95% [0,64; 0,98]).

Cette réduction du risque a été observée de façon cohérente et homogène dans les différents sous-groupes, incluant l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'origine géographique, la classe NYHA, la fraction d'éjection, la fonction rénale, le diabète ou l'hypertension à l'anamnèse, le traitement antérieur pour

insuffisance cardiaque et la fibrillation atriale.

En outre, Sacuval a réduit de manière significative la mortalité toutes causes confondues par rapport à l'énalapril, de 16% (RRR 16%, HR 0,84; IC à 95% [0,76 - 0,93]) (Tableau 12-1). La réduction absolue du risque était de 2,84%.

Tableau 2 Effet du traitement concernant le critère d'évaluation primaire composite, ses composantes et la mortalité toutes causes confondues

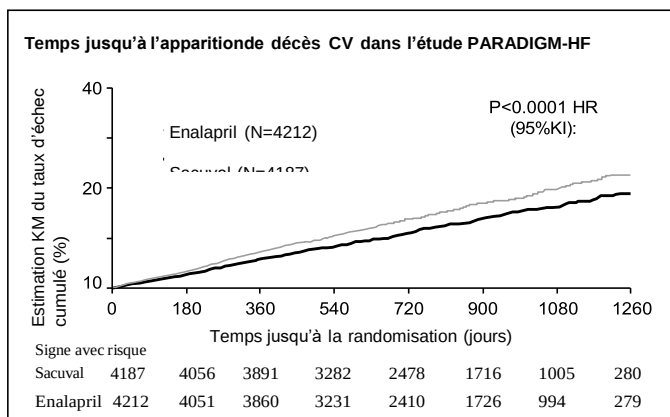
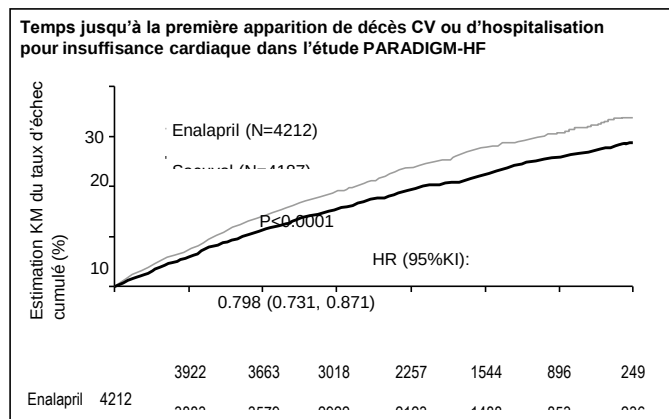
	Sacuval N = 4187 [#] n (%)	Enalapril N = 4212 [#] n (%)	Hazard Ratio (IC à 95%)	Réduction relative du risque	Réduction absolue du risque
Critère d'évaluation primaire composite constitué du décès d'origine CV et de l'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73 - 0,87)	20%	4,69%
Composantes individuelles du critère d'évaluation primaire composite					
Décès d'origine CV**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71 - 0,89)	20%	3,13%
Première hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71 - 0,89)	21%	2,80%
Critère d'évaluation secondaire					
Mortalité toutes causes confondues	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76 - 0,93)	16%	2,84%

*Le critère d'évaluation primaire était défini comme le délai de survenue du premier événement.

** Les décès d'origine CV comprennent tous les patients décédés jusqu'à la date limite, qu'ils aient été hospitalisés ou non.

[#] Population d'analyse complète

Illustration 0 Courbes de Kaplan-Meier pour le critère d'évaluation primaire composite et la composante «Décès d'origine CV»



Un faible nombre de patients a présenté une détérioration des symptômes d'IC selon le questionnaire KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), notamment la dyspnée, l'épuisement et les restrictions physiques, par rapport à l'énalapril.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, Sacuval se dissocie en sacubitril, qui est métabolisé en LBQ657, et en valsartan. Les concentrations plasmatiques maximales respectives sont atteintes après 0,5 heures, 2 heures et 1,5 heure. La biodisponibilité orale absolue de sacubitril et de valsartan est estimée à $\geq 60\%$ et 23% respectivement.

Le valsartan contenu dans Sacuval présente une biodisponibilité plus élevée que le valsartan dans d'autres formulations de comprimés commercialisées; 25,7 mg, 51,4 mg et 102,8 mg de valsartan dans Sacuval correspondent à respectivement 40 mg, 80 mg et 160 mg de valsartan dans d'autres formulations de comprimés disponibles sur le marché.

Après administration deux fois par jour de Sacuval, les taux à l'état d'équilibre de sacubitril, LBQ657 et valsartan sont atteints après 3 jours. À l'état d'équilibre, il n'y a pas d'accumulation significative de sacubitril et de valsartan, mais l'accumulation du LBQ657 est multipliée par 1,6.

L'administration de Sacuval avec des aliments n'a pas d'influence cliniquement significative sur l'exposition systémique au sacubitril, au LBQ657 et au valsartan. Même si l'administration de Sacuval avec des aliments entraîne une réduction de l'exposition au valsartan, cette réduction n'est pas associée à une baisse cliniquement significative de l'effet thérapeutique. Sacuval peut donc s'administrer indépendamment des repas.

Distribution

Sacuval se lie dans une mesure importante aux protéines plasmatiques (94% à 97%). Une comparaison de l'exposition dans le plasma et le LCR a montré que le LBQ657 traverse la barrière hémato-encéphalique dans une faible mesure (0,28%). Le volume de distribution apparent de Sacuval se situe entre 107,8 l et 157,4 l.

Métabolisme

Le sacubitril est transformé rapidement en LBQ657 par l'activité des estérases, LBQ657 n'étant quant à lui pas métabolisé dans une mesure significative. Le valsartan est à peine métabolisé, puisque seuls 20% de la dose environ sont retrouvés en tant que métabolites. Un métabolite hydroxyl a été identifié dans le plasma à une concentration faible ($< 10\%$). La métabolisation du sacubitril et du valsartan ne se faisant que dans une faible mesure via le système enzymatique CYP-450, l'administration concomitante de principes actifs ayant une influence sur le système enzymatique CYP-450 ne devrait pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique.

Élimination

Après administration orale, le sacubitril est éliminé dans l'urine à 52 - 68% (principalement sous forme de LBQ657), le valsartan et ses métabolites l'étant à ~13%; 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'env. 1,43 heure, 11,48 heures et 9,90 heures respectivement.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique du sacubitril, du LBQ657 et du valsartan est linéaire dans la plage de doses étudiée (50 - 400 mg de Sacuval).

Groupes de patients particuliers

Patients âgés (plus de 65 ans)

L'exposition au LBQ657 et au valsartan est supérieure de 42% et 30% respectivement chez les patients âgés. Cependant, cette augmentation n'est pas associée à des effets cliniquement pertinents et par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Enfants et adolescents (≥ 18 ans)

Sacuval n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents.

Insuffisance rénale

Une corrélation a été observée entre la fonction rénale et l'exposition systémique au LBQ657, mais pas au valsartan. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) à modérée ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), l'ASC du LBQ657 était multipliée par 2. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Une augmentation de l'ASC du LBQ657 de 2,7 fois a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Chez ces patients, il est recommandé de commencer par une dose initiale de 50 mg. Il convient de faire preuve de prudence en administrant Sacuval à ce groupe de patients.

Sacuval est contre-indiqué chez les patients avec $\text{eGFR} < 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (voir «Contre-indications»). Aucune étude n'a été réalisée chez les patients dialysés. Cependant, puisque le LBQ657 et le valsartan se lient dans une mesure importante aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'une dialyse les élimine efficacement.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et 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. Aucune adaptation posologique de Sacuval n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) y compris chez les patients atteints de maladies obstructives biliaires. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), les expériences cliniques étant limitées, il est recommandé de commencer par une dose de 50 mg deux fois par jour.

Sacuval n'a pas été étudié chez les patients avec une fonction hépatique gravement limitée. L'utilisation est donc déconseillée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Groupes ethniques

La pharmacocinétique de Sacuval (sacubitril, LBQ657 et valsartan) est comparable chez divers groupes ethniques (blancs, noirs, asiatiques, japonais et autres).

Sexe

La pharmacocinétique de Sacuval (sacubitril, LBQ657 et valsartan) est comparable chez les hommes et les femmes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études précliniques portant sur la sécurité de Sacuval incluaient une évaluation de la pharmacologie de sécurité, de la toxicité en administration répétée, de la génotoxicité, de la cancérogénicité et de la toxicité sur la reproduction et le développement.

Cancérogénicité, mutagenèse et toxicité génétique

Les études de cancérogénicité chez le rat et la souris avec le sacubitril et le valsartan n'ont pas révélé de potentiel cancérigène pour Sacuval. Les doses de sacubitril étudiées (dose élevée de 1200 et 400 mg/kg/jour chez la souris et le rat) correspondaient environ à 29 et 19 fois la dose maximale recommandée pour l'être humain (MRHD, maximum recommended human dose) en mg/m². Les doses de valsartan étudiées (dose élevée de 160 et 200 mg/kg/jour chez la souris et le rat) correspondaient environ à 4 et 10 fois la dose maximale recommandée pour l'être humain en mg/m².

Dans des études de mutagénicité (test d'Ames) et de clastogénicité (aberration chromosomique (test de micronoyaux *in vitro* et *in vivo* sur lymphocytes de sang humain périphérique ou sur cellules CHO [chinese hamster ovary (ovaire de hamster chinois)]) avec Sacuval, le sacubitril et le valsartan n'ont révélé aucun effet, que ce soit au niveau génétique ou chromosomique.

Fertilité, reproduction et développement

Sacuval n'a eu aucun effet sur la fertilité ou le développement embryonnaire précoce à une dose pouvant atteindre 150 mg/kg/jour ($\leq 1,0$ fois et $\leq 0,18$ fois la MRHD sur la base de l'ASC du valsartan et de LBQ657).

Le traitement par Sacuval pendant l'organogenèse a entraîné une augmentation de la létalité embryofœtale à des doses ≥ 100 mg/kg/jour ($\leq 0,72$ fois la MRHD sur la base de l'ASC) chez le rat et à des doses ≥ 10 mg/kg/jour (2 fois et 0,03 fois la MRHD sur la base de l'ASC du valsartan et du LBQ657) chez le lapin. Sur la base d'une incidence faible d'hydrocéphalie fœtale associée à des doses toxiques maternelles, observée chez le lapin à une dose ≥ 10 mg/kg/jour, Sacuval est tératogène.

Chez le lapin, un traitement par sacubitril associé à des doses toxiques maternelles (500 mg/kg/jour; 5,7 fois la MRHD sur la base de l'ASC du LBQ657) pendant l'organogenèse a entraîné une létalité et une toxicité embryofœtales (diminution du poids fœtal et retard de l'ossification fœtale). Le sacubitril n'a pas d'effet tératogène chez le rat et le lapin. Chez les rats traités par sacubitril, il n'y a pas eu d'indices de toxicité ou de tératogénicité embryofœtale. Le No-observed-adverse-effect level (NOAEL) embryofœtal pour le sacubitril était d'au moins 750 mg/kg/jour chez le rat et de 200 mg/kg/jour chez le lapin (2,2 fois la MRHD sur la base de l'ASC du LBQ657).

Des études de développement prénatal et postnatal chez le rat à des doses de sacubitril jusqu'à 750 mg/kg/jour (2,2 fois la MRHD sur la base de l'ASC) et à des doses jusqu'à 600 mg/kg/jour (0,86 fois la MRHD sur la base de l'ASC) portent à conclure qu'un traitement par Sacuval pendant l'organogenèse, la gravidité et la phase de lactation peut avoir une influence sur le développement et la survie de la progéniture.

Autres résultats précliniques

L'effet de Sacuval sur les concentrations de bêta-amyloïde dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et le tissu cérébral a été évalué chez des jeunes singes cynomolgus (2 à 4 ans) traités pendant deux semaines par Sacuval (50 mg/kg/jour). Dans cette étude, Sacuval a eu chez les singes cynomolgus un effet pharmacodynamique sur la clairance de l'A β du LCR, ce qui a entraîné une élévation de l'A β 1-40, 1-42 et 1-38 dans le LCR; aucune élévation correspondante de l'A β dans le cerveau n'a été observée. En outre, dans une étude de toxicologie chez des singes cynomolgus traités pendant 39 semaines avec 300 mg de Sacuval/kg/jour (donnant lieu à une exposition systémique supérieure que celle atteinte sous 200 mg BID chez l'être humain), il n'y a pas eu d'accumulation de bêta-amyloïde dans le cerveau.

Chez les rats juvéniles (post-partum, jours 7 à 70) traités par sacubitril, il y a eu réduction du développement de masse osseuse et de l'allongement des os liés à l'âge. Une étude chez des rats adultes n'a révélé qu'une altération transitoire minimale de la densité minérale osseuse; d'autres paramètres pertinents pour la croissance osseuse n'étaient pas influencés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline 102, hydroxypropyle cellulose (low-substitued LH11), crospovidone XL, silice colloïdale anhydre, Talc, stéarate de magnésium, Opadray beige O3B34627. (Hypromellose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge)

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

24 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 30°C, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

30 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium Formpack/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

6.7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Laboratoires PHILADELPHIA Pharma, Route de Tunis km 16 Sidi Salah Sfax.

6.8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

7. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

9. DOSIMETRIE

Sans objet

10. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans Objet

11. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A – (Liste I)