RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SACUVAL 50, 50 mg comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

SACUVAL 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).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

SACUVAL est indiqué pour réduire le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaire chez les patients adultes souffrant d'insuffisance cardiaque systolique (classe NYHA II-IV, FEVG<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 minéralocorticödes) au lieu d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un ARA.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale recommandée de SACUVAL est d'un comprimé de 49 mg/51 mg deux fois par jour, à l'exception des situations décrites ci-dessous.

La dose de SACUVAL doit être doublée toutes les 2 à4 semaines jusqu'à la dose cible de 97 mg/103 mg deux fois par jour, en fonction de la tolérance du patient. (Voir rubrique 5.1).

En cas de problèmes de tolérance (pression artérielle systolique [PAS] ≤95 mmHg, hypotension symptomatique, hyperkaliémie, altération de la fonction rénale), une adaptation posologique destraitements concomitants, une diminution temporaire de la dose ou un arrêt de SACUVAL est recommandée.(voir rubrique4.4)

Dans l'étude PARADIGM-HF, SACUVAL 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 de SACUVAL 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.

SACUVAL 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 SACUVAL a une meilleure bioéquivalence que le valsartan contenu dansd'autres formulations de comprimés commercialisés (Voir rubrique 5.2).

En cas d'oubli d'une dose de SACUVAL, 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 m2).

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 m2). L'expérience clinique étant très limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m2), SACUVAL 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 de SACUVAL 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 atteintsd'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou ayant des valeurs des ASAT/ALAT deux fois supérieures à la limite normale supérieure, SACUVAL 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).

SACUVAL est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, d'une cirrhosebiliaire ou d'une cholestase (classe C de Child-Pugh).

Population pédiatrique:

La sécurité et l'efficacité de SACUVAL 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.

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

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

- L'association de SACUVAL avec un IEC est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angiœdème (voir rubrique 4.3). SACUVAL ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose d'IEC. En cas d'arrêt de traitement par SACUVAL, le traitement par IEC ne devra être initié que 36 heures après la dernière dose de SACUVAL (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).
- L'association de SACUVAL avec des inhibiteurs directs de la rénine, tel que l'aliskiren n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). L'association de SACUVAL avec des produits contenant de l'aliskiren chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFGe < 60 ml/min/1,73 m2) est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5).
- SACUVAL contient du valsartan, et ne doit donc pas être administré avec un produit contenant un autre ARAII (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Hypotension

Le traitement ne doit pas être initié tant que la PAS n'est pas ≥100 mmHg. 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 SACUVAL lors des études cliniques (voir rubrique 4.8), en particulier chez les patients≥65 ans, chez les patients ayant une maladie rénale et chez ceux ayant une PAS basse (<112 mmHg). Lors de l'initiation du traitement ou l'adaptation de dose de SACUVAL, la pression artérielle doit être surveillée en routine. En cas d'hypotension, une diminution de dose ou un arrêt temporaire de SACUVAL 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 SACUVAL, 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 m2) et ils peuvent être plus exposés à un risque d'hypotension (voir rubrique 4.2).
Il n'y a pas d'expérience chez les patients en insuffisance rénale terminale et l'administration de SACUVAL n'est pas recommandée.

Dégradation de la fonction rénale

L'administration de SACUVAL 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 de SACUVAL 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.

Angioedème

Des cas d'angioedème sont survenus chez des patients traités par SACUVAL. En cas d'angioedème, le traitement par SACUVAL 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'angioedème où l'oedème 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 angioedème associé à un oedème laryngé peut s'avérer fatal. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible d'entraîner une obstruction des voies respiratoires, un traitement approprié, tel qu'une injection de solution d'adrénaline à 1 mg/1 ml (de 0,3 ml à 0,5 ml) et/ou des mesures visant à dégager les voies respiratoires, doivent être administrées rapidement.
L'administration de SACUVAL chez les patients ayant des antécédents connus d'angioedème n'a pas été étudiée. Ces patients étant plus exposés au risque d'angioedème, l'administration de SACUVAL doit se faire avec prudence. SACUVAL est contre-indiqué chez les patients ayant un antécédent d'angioedème lié à un traitement antérieur par IEC ou ARA II ou chez ceux ayant des angioedèmes 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

SACUVAL 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 SACUVAL 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 SACUVAL 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). SACUVAL 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 de SACUVAL 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 SACUVAL ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose d'IEC. Le traitement par IEC ne doit être initié que 36 heures après la dernière dose de SACUVAL (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Aliskiren

L'utilisation concomitante de SACUVAL avec des médicaments contenant de l'aliskiren est contreindiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFGe < 60 ml/min/1,73 m2) (voir rubrique 4.3). L'association de SACUVAL avec des inhibiteurs directs de la rénine tel que l'aliskiren n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). L'association de SACUVAL 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

SACUVAL 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 SACUVAL peut augmenter l'exposition systémique aux substrats d'OATP1B1, d'OATP1B3 tels que les statines. L'administration concomitante de SACUVAL augmente la Cmax de l'atorvastatine et de ses métabolites jusqu'à 2 fois et l'ASC jusqu'à 1,3 fois. Une prudence particulière s'impose en cas d'administration concomitante de SACUVAL avec des statines. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de SACUVAL 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 SACUVAL chez des patients hypertendus a été associé à une baisse de la pression artérielle significativement plus importante que celle observée lors de l'administration de SACUVAL 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 SACUVAL.

Potassium

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

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (inhibiteurs de la COX-2)

Chez les patients âgés, les patients présentant une déplétion volémique (y compris ceux sous Traitement diurétique) ou les patients dont la fonction rénale est altérée, l'utilisation concomitante de SACUVAL 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 SACUVAL 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 SACUVAL 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 de SACUVAL et de furosémide n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de SACUVAL mais a diminué la Cmax 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 SACUVAL.

Dérivés nitrés, par exemple nitroglycérine

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

Transporteurs OATP et MRP2

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

Metformine

L'administration concomitante de SACUVAL et de la metformine a diminué la Cmax 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 SACUVAL chez des patients recevant de la metformine.

Interaction non significative

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

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 SACUVAL est faible dans la mesure où le métabolisme de SACUVAL par les enzymes du CYP 450 est limité. SACUVAL n'a pas d'effet inducteur ou inhibiteur sur les enzymes CYP 450.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

L'administration de SACUVAL 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).

SACUVAL

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

Allaitement:

On ne sait pas si SACUVAL est excrété dans le lait maternel. Les composants de SACUVAL, 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 SACUVAL, en prenant en compte l'importance du traitement par SACUVAL pour la mère.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'effet dE SACUVAL sur la fertilité humaine. Aucunealtération 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

SACUVAL n'a qu'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 SACUVAL ont étél'hypotension, l'hyperkaliémie et une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.4). Des
angioedèmes ont été rapportés chez les patients traités avec SACUVAL (voir description des effets indésirables spécifiques).

La sécurité de SACUVAL 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 Sacubitril-valsartan 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 C 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 Sacubitril-valsartan (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 Sacubitril-valsartan, 10,4% des patients ont arrêté définitivement dont 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 SACUVAL et 516 (12,2%) patients traités par énalapril.

Tableau résumé des effets indésirables :

Les effets indésirables sont classés selon le système de classification par organe et au sein de chaque classe par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, <1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000). 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**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperkaliémie*	Très fréquent
	Hypokaliémie	Fréquent
	Hypoglycémie	Fréquent
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse	Fréquent
	Céphalée	Fréquent
	Syncope	Fréquent
	Sensation vertigineuse posturale	Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Fréquent
Affections vasculaires	Hypotension*	Très fréquent
	Hypotension orthostatique	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent
	Nausées	Fréquent
	Gastrite	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Peu fréquent
	Rash	Peu fréquent
	Angiœdème*	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Altération de la fonction rénale*	Très fréquent
	Insuffisance rénale (insuffisance rénale, insuffisance rénale aigue)	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Fréquent
	Asthénie	Fréquent

*Voir description d'effets indésirables spécifiques.

Description d'effets indésirables spécifiques

Angiœdème

Des cas d'angiœdème ont été rapportés chez des patients traités par SACUVAL. Dans PARADIGM-HF, des angiœdèmes ont été rapportés chez 0,5% des patients traités par Sacubitril-valsartan en comparaison à 0,2% des patients traités par énalapril.

Une incidence plus élevée des angiœdèmes a été observée chez les patients noirs traités par Sacubitril-valsartan (2,4%) et énalapril (0,5%) (Voir rubrique 4.4).

Hyperkaliémie et kaliémie

Dans l'étude PARADIGM-HF, l'hyperkaliémie et la kaliémie > 5.4 mmol/l ont été rapportées chez 11,6% et 19,7% des patients traités par SACUVAL 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 SACUVAL 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 SACUVAL 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

4.9. Surdosage

Les données disponibles concernant le surdosage chez l'homme sont limitées. Des doses unique 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 de SACUVAL. 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. PROPRIETES 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

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

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

Effets pharmacodynamiques

Les effets pharmacodynamiques de SACUVAL ont été évalués après l'administration de doses uniques et multiples chez des sujets sains et chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque et sont en accord avec une inhibition simultanée de la néprilysine et du SRAA. Dans une étude de 7 jours menée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFEr), l'administration de Sacubitril-valsartan a entraîné une augmentation initiale de la natriurèse, a augmenté le taux de GMPc urinaire et diminué les taux plasmatiques du peptide mi-régional pro-natriurétique auriculaire (MR-proANP) et du N-terminal pro peptide natriurétique de type B (NT-proBNP), en comparaison au valsartan.

Dans une étude de 21 jours chez ces mêmes patients atteints d'ICFEr, SACUVAL a augmenté significativement les taux urinaires d'ANP et de GMPc et le taux plasmatique de GMPc et a diminué les taux plasmatiques de NT-proBNP, d'aldostérone et d'entholéline-1, par rapport à l'état initial. Le récepteur AT1 a aussi été bloqué comme le montre l'augmentation de l'activité rénine plasmatique et les concentrations de rénine plasmatiques. Dans l'étude PARADIGM-HF, Sacubitril-valsartan a diminué le taux de NT-proBNP et augmenté le taux plasmatique de BNP ainsi que le taux urinaire de GMPc de façon plus importante par rapport à l'énalapril. Le BNP n'est pas un biomarqueur approprié chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque traités par SACUVAL car c'est un substrat de la néprilysine (voir rubrique 4.4). Le NT-proBNP n'étant pas un substrat de la néprilysine, il est un biomarqueur plus adapté.

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

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

Efficacité et sécurité clinique

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 SACUVAL à l'énalapril chez 8 442 patients, les deux ayant été administrés en complément d'un autre traitement contre l'insuffisance cardiaque à des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique de classe II-IV de la NYHA avec réduction de la fraction d'éjection (fraction d'éjection du ventricule gauche [FEVG] ≤ 40%, amendée plus tard à ≤35%).

Le critère d'évaluation principal était un critère composite regroupant les décès d'origine cardiovasculaire (CV) ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (IC). Les patients ayant une PAS<100 mmHg, une insuffisance rénale sévère (DFGe <30 ml/min/1,73 m^2) et une insuffisance hépatique sévère étaient exclus au moment de la sélection et par conséquent n'ont pas été étudiés.

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

Les patients devaient arrêter leur traitement par IEC ou ARA II pour entrer dans une période de présélection en simple aveugle pendant laquelle ils recevaient d'abord l'énalapril 10 mg deux fois par jour suivi d'un traitement en simple aveugle par SACUVAL 100 mg deux fois par jour, augmenté jusqu'à200 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 SACUVAL 200 mg ou l'énalapril 10 mg deux fois par jour [SACUVAL (n=4 209) ; énalapril (n=4 233)].

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

Dans le groupe SACUVAL, 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).

SACUVAL était supérieur à l'énalapril en réduisant le risque de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 21,8% par rapport à 26,5% avec l'énalapril. Les réductions du risque absolu étaient de 4,7% pour le critère composite des décès d'origine CV ou des hospitalisations pour IC, de 3,1% pour la mortalité CV seule et de 2,8% pour la 1ère hospitalisation pour IC seule. La réduction du risque relatif était de 20% par rapport à l'énalapril (voir tableau 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 SACUVAL 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 SACUVAL 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.

SACUVAL a amélioré la survie en diminuant significativement la mortalité toutes causes confondues de2,8% (SACUVAL 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

	SACUVAL N = 4 187♯ n (%)	**Énalapril N = 4 212♯ n (%)**	**Hazard ratio (IC 95%)**	**Réduction du Risque Relatif**	**Valeur de p *****
Critère d'évaluation principal composite regroupant la mortalité CV et les hospitalisations pour	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Composantes individuelles du critère d'évaluation principal composite					
Mortalité CV **	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Première hospitalisation pour insuffisance cardiaque	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Critère d'évaluation secondaire					
Mortalité toutes causes confondues	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

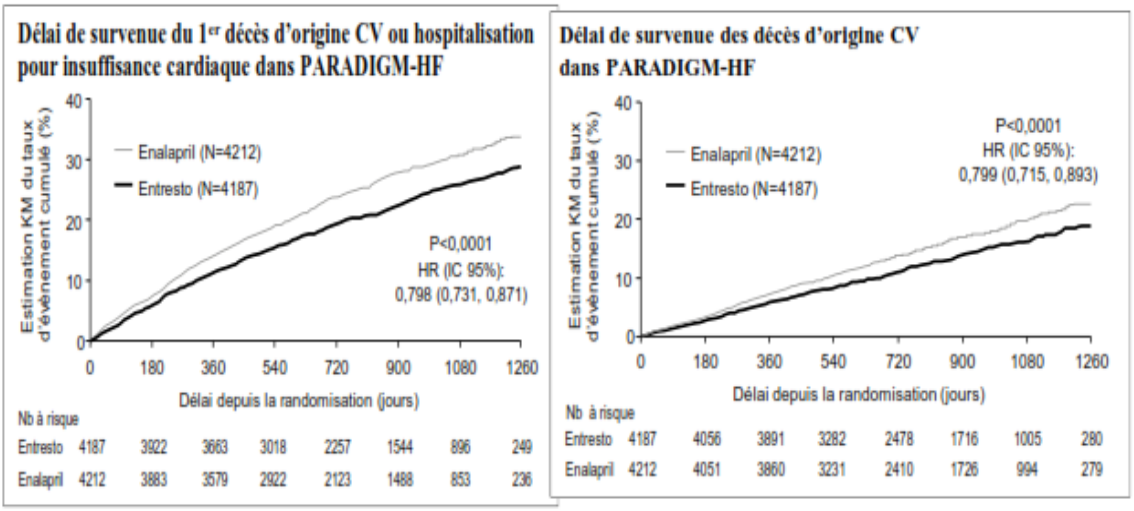
* Le critère d'évaluation principal a été défini comme le délai de survenue du premier événement de décès d'origine CV ou d'hospitalisations pour IC.

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

*** Valeur p unilatérale.

♯Échantillon complet d'analyse (Full Analysis Set, FAS)

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



TITRATION

TITRATION était une étude de tolérance, d'une durée de 12 semaines, menée chez 538 patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique (classe II-IV de la NYHA) avec altération de la fonction systolique (fraction d'éjection du ventricule gauche ≤ 35%), n'ayant jamais reçu un traitement par IEC ou ARA II ou recevant des doses variables d'IEC ou d'ARA II, avant d'être inclus dans l'étude. Les patients ont débuté leur traitement par une de dose de 50 mg deux fois par jour de SACUVAL, qui a été augmentée à 100 mg deux fois par jour jusqu'à la dose cible de 200 mg pendant soit 3 semaines soit6 semaines.

Le nombre de patients n'ayant jamais reçu un traitement par IEC ou ARA II ou les ayant reçu à dose faible (équivalent à 10 mg d'énalapril/jour), et capables d'atteindre et de maintenir la dose de 200 mg de SACUVAL a été plus élevé lorsque la dose était augmentée en 6 semaines (84,8%) plutôt qu'en 3 semaines (73,6%). Globalement, 76% des patients ont été capables d'atteindre et de maintenir la dose cible de 200 mg de SACUVAL 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 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 SACUVAL a une biodisponibilité supérieure à celle du valsartan contenu dans d'autres formules de comprimé sur le marché ; 51 mg et 103 mg de valsartan dans SACUVAL

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

Absorption :

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

Après l'administration de SACUVAL 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. SACUVAL 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, SACUVAL 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'estpas métabolisé de façon importante par la suite. Le valsartan est à peine métabolisé, avec seulement20 % 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 pharmacocinétiquee CYP 3A4 est la principale isoenzyme responsable du métabolisme du ticagrélor et de la formation du métabolite actif, et leurs interactions avec les autres substrats du CYP3A vont de l'activation à l'inhibition.

Élimination :

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

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

Linéarité/non-linéarité :

La pharmacocinétique du sacubitril, du LBQ657 et du valsartan étaient approximativement linéaires dans l'intervalle de doses de SACUVAL 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 ml/min/1.73 m^2 ≤ DFGe <60 ml/min/1.73 m^2) et sévère (15 ml/min/1.73 m^2 ≤ DFGe <30 ml/min/1.73 m^2) a été 1,4 fois et 2,2 fois plus élevée que chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (60 ml/min/1.73 m^2 ≤ DFGe <90 ml/min/1.73 m^2), le groupe le plus large inclus dans PARADIGM-HF. L'exposition au valsartan a été similaire chez les

patients atteints d'insuffisance rénale modérée et sévère et chez ceux atteints d'insuffisance rénale légère. Aucune étude n'a été réalisée chez les patients dialysés. Néanmoins, le LBQ657 et le valsartan sont fortement liés aux protéines plasmatiques et sont donc peu susceptibles d'être éliminés par dialyse.

Insuffisance hépatique

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

Effet du sexe

La pharmacocinétique de SACUVAL (sacubitril, LBQ657 et valsartan) est similaire chez l'homme et la

Femme.

5.3 Efficacité et sécurité clinique

Les données non cliniques (incluant les études avec les composants, le sacubitril et le valsartan, et/ou avec SACUVAL) 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 SACUVAL pendant l'organogénèse a entraîné une augmentation de la mortalité embryonnaire et fœtale chez le rat à des doses ≥49 mg de sacubitril/51 mg de valsartan/kg/jour
(≤0,72 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC) et chez le lapin à des doses ≥4,9 mg de sacubitril/5,1 mg de valsartan/kg/jour (2 fois et 0,03 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC du valsartan et du LBQ657, respectivement). Il est tératogène en raison d'une incidence faible d'hydrocéphalie fœtale, liée à des doses toxiques chez la mère, qui a été observée chez le lapin avec des doses de SACUVAL ≥4,9 mg de sacubitril/5,1 mg de valsartan/kg/jour.

Les anomalies cardiovasculaires (principalement des cardiomégalies) ont été observées chez des fœtus de lapin à une dose maternelle non toxique (1,46 mg de sacubitril/1,54 mg de valsartan/kg/jour). Une augmentation légère dans deux variations fœtales du squelette (déformations des sternèbres, ossification bipartite des sternèbres) a été observée chez les lapins à une dose de SACUVAL de 4,9 mg de sacubitril/5,1 mg de valsartan/kg/jour). Les effets indésirables de SACUVAL 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 SACUVAL pendant l'organogénèse, la grossesse et l'allaitement pourraient avoir un effet sur le développement des petits et leur survie.

Autres résultats précliniques

SACUVAL

Les effets de SACUVAL sur les concentrations de peptide β-amyloïde dans le LCR et le tissu cérébral ont été évalués chez de jeunes singes cynomolgus (âgés de 2 à 4 ans) traités par SACUVAL (à raison de

24 mg de sacubitril/26 mg de valsartan/kg/jour) pendant 2 semaines. Dans cette étude la clairance d'Aβ dans le LCR des singes cynomolgus a été diminuée, entraînant une augmentation des taux d'Aβ1-40, 1-42 et 1-38 dans le LCR ; aucune augmentation du taux d'Aβ correspondante n'a été observée dans le cerveau. Des augmentations des taux d'Aβ1-40 et 1-42 dans le LCR n'ont pas été observées dans une étude de 2 semaines réalisée chez des sujets humains sains (voir rubrique 5.1). De plus, dans une étude de toxicologie réalisée chez des singes cynomolgus traités par SACUVAL 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. 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 blanc OY-L28900 *(Lactose monohydrate, hypromellose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol)*

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

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

Blisters (Aluminium Formpack/Aluminium)

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet

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

Laboratoires PHILADELPHIA PHARMA

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

Médicament autorisé N° : 9353291

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

- 17/07/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

- 07/2023

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A – (Liste I).