Monographie de produit

Avec Renseignements sur le médicament pour le patient

[Pr]pms-SACUBITRIL-VALSARTAN

Comprimés pelliculés de sacubitril/valsartan (sous forme de complexe de sodium de sacubitril/valsartan)

pour une utilisation orale

24 mg de sacubitril/26 mg de valsartan
49 mg de sacubitril/51 mg de valsartan
97 mg de sacubitril/103 mg de valsartan

inhibiteur de la néprilysine/antagoniste des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II

Pharmascience Inc.

6111 Avenue MontRoyal, suite 100

Montréal, Québec
H4P 2T4

Date d'approbation :
2026-01-13

Date de révision :
2026-09-29

Numéro de contrôle de la présentation : 501109

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

7 Mises en garde et précautions, 7.1 Populations particulières, 7.1.2 Allaitement	2026-09

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4

1 Indications 4

1.1 Pédiatrie 4

1.2 Gériatrie 4

2 Contre-indications 4

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 5

4 Posologie et administration 5

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5

4.4 Administration 7

4.5 Dose oubliée 7

5 Surdose 7

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 8

7 Mises en garde et précautions *9*

Généralités 9

Œdème de Quincke 10

Fonctions hépatiques, biliaires et pancréatiques 11

Hyperkaliémie 11

Hypotension 11

Fonction rénale 12

Sténose artérielle rénale 12

Santé reproductive 12

7.1 Populations particulières *12*

7.1.1Grossesse *12*

7.1.2 Allaitement 13

7.1.3 Enfants et adolescents 14

7.1.4 Personnes âgées 14

8 Effets indésirables 14

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 14

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données

biochimiques et autres données quantitatives 21
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 21
9 Interactions médicamenteuses 22
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 22
9.3 Interactions médicament-comportement 23
9.4 Interactions médicament-médicament 24
9.5 Interactions médicament-aliment 27
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 27
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 27
10 Pharmacologie clinique 27
10.1 Mode d'action 27
10.2 Pharmacodynamie 27
10.3 Pharmacocinétique 28
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 31
Partie 2 : Renseignements scientifiques 32
13 Renseignements pharmaceutiques 32
14 Études cliniques 33
14.1 Études cliniques par indication 33
14.2 Études de biodisponibilité comparatives 39
16 Toxicologie non clinique 45
17 Monographies de référence 46
Renseignements sur le médicament pour le patient 47

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

pms-SACUBITRIL-VALSARTAN (sacubitril et valsartan) est indiqué :

- dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (de classe II ou III selon la NYHA) accompagnée d'une baisse de la fraction d'éjection, en vue de réduire la mortalité cardiovasculaire et la fréquence d'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque (voir 4 Posologie et administration).

pms-SACUBITRIL-VALSARTAN doit être associé à d'autres formes de traitement de l'insuffisance cardiaque, à la place d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) (voir 2 Contre-indications, 4 Posologie et administration, 7 Mises en garde et précautions et 14 Études cliniques).

L'administration et l'adaptation de la dose de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN doivent être entreprises par un médecin expérimenté dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du sacubitril/valsartan dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez le patient âgé de plus de 65 ans. Cependant, l'emploi du sacubitril/valsartan n'a été étudié que chez un petit nombre de sujets âgés de plus de 80 ans (voir 7.1.4. Personnes âgées et 14 Études cliniques). La prudence est de mise chez ce type de patients (voir 4 Posologie et administration).

2 Contre-indications

pms-SACUBITRIL-VALSARTAN est contre-indiqué :

- Chez les patients ayant présenté récemment de l'hypotension symptomatique avant la mise en route du traitement par pms-SACUBITRIL-VALSARTAN (sacubitril et valsartan)
- Avec l'emploi concomitant de tout médicament contenant un IECA, sous peine d'accroître le risque d'œdème de Quincke (voir 4 Posologie et administration, 7 Mises en garde et précautions, 9 Interactions médicamenteuses). Un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer l'abandon de l'IECA et le début du traitement par pms-SACUBITRIL-VALSARTAN.
- Chez les patients ayant des antécédents connus d'œdème de Quincke lié à l'emploi d'un IECA ou d'un ARA
- Chez les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke héréditaire ou idiopathique
- Comme celui de tout médicament contenant un IECA ou un ARA, l'emploi de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué en présence de diabète (de type 1 ou de type 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFGe < 60 ml/min/1,73 m^2) (voir 7 Mises en garde et précautions, Généralités, Fonction rénale, et 9 Interactions médicamenteuses)
- Grossesse et allaitement (voir 7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Grossesse et 7.1.2 Allaitement)

- Chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6, Formes posologiques, teneur, composition et emballage.

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- L'emploi d'antagonistes des récepteurs AT_1 de l'angiotensine (ARA) durant la grossesse peut être nocif, voire mortel, pour le fœtus. En cas de grossesse, il faut abandonner l'emploi de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN le plus tôt possible (voir 7.1 Populations particulières).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

pms-SACUBITRIL-VALSARTAN doit généralement être utilisé chez des patients cliniquement stables, en association avec d'autres traitements médicaux de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (ICFEr), y compris les diurétiques, les bêta-bloquants et les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM), selon les besoins et selon la tolérance.

pms-SACUBITRIL-VALSARTAN doit être utilisé en remplacement d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) (voir 1 Indications, 2 Contre-indications et 7 Mises en garde et précautions).

pms-SACUBITRIL-VALSARTAN ne doit pas être instauré chez les patients présentant une insuffisance cardiaque décompensée aiguë ou des événements ischémiques cliniquement significatifs, tels qu'un infarctus aigu du myocarde ou un infarctus cérébral.

Chez les patients stables dont la pression artérielle systolique de départ, la kaliémie et la fonction rénale se situent à des niveaux acceptables (voir 7 Mises en garde et précautions et 14 Études cliniques), pms-SACUBITRIL-VALSARTAN peut être instauré.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose initiale habituellement recommandée est d'un comprimé de 49 mg de sacubitril/51 mg de valsartan, administré deux fois par jour.

La dose cible est d'un comprimé de 97 mg de sacubitril/103 mg de valsartan, administré deux fois par jour.

Une dose initiale d'un comprimé de 24 mg de sacubitril/26 mg de valsartan, administré deux fois par jour, devrait être envisagée chez certains patients, notamment :

- les patients recevant, avant l'instauration de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN, des doses inférieures à celles recommandées par les lignes directrices d'un IECA ou d'un ARA;

- les patients présentant des facteurs de risque d'hypotension, y compris les patients âgés de ≥ 75 ans et ceux ayant une pression artérielle systolique basse (voir 7 Mises en garde et précautions – Hypotension).

La dose de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN doit être augmentée toutes les 2 à 4 semaines, selon la tolérance du patient, jusqu'à la dose cible d'un comprimé de 97 mg de sacubitril/103 mg de valsartan, administré deux fois par jour. Si des problèmes de tolérance surviennent (p. ex., hypotension symptomatique ou hyperkaliémie), une réduction temporaire de la dose ou une interruption du traitement par le pms-SACUBITRIL-VALSARTAN devrait être envisagée.

En raison du risque potentiel d'angio-œdème lors de l'utilisation concomitante avec un IECA, pms-SACUBITRIL-VALSARTAN ne doit pas être instauré avant qu'un délai de 36 heures se soit écoulé après l'arrêt d'un traitement par IECA (voir 2 Contre-indications).

pms-SACUBITRIL-VALSARTAN ne doit pas être administré concomitamment avec un autre médicament contenant un ARA, en raison de l'activité de blocage des récepteurs de l'angiotensine II du sacubitril/valsartan (voir 7 Mises en garde et précautions et 9 Interactions médicamenteuses).

Il est à noter que la biodisponibilité orale du valsartan, lorsque le sacubitril/valsartan est administré, est plus élevée que celle du valsartan dans d'autres formulations commerciales de comprimés (voir 10.3 Pharmacocinétique, Absorption). pms-SACUBITRIL-VALSARTAN doit être administré tel qu'indiqué ci-dessus, en fonction de la tolérance du patient, et non sur la base d'une substitution milligramme pour milligramme avec le valsartan.

pms-SACUBITRIL-VALSARTAN peut être administré avec ou sans nourriture.

Le dosage de la kaliémie s'impose chez tout patient qui reçoit pms-SACUBITRIL-VALSARTAN. En présence d'hyperkaliémie, il peut être nécessaire de réduire la dose des médicaments qui font augmenter le taux de potassium sérique (p. ex., antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes ou sacubitril/valsartan) ou d'en suspendre l'administration.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune modification de la dose de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN n'est exigée en présence d'insuffisance rénale légère (DFGe de 60 à 90 ml/min/1,73 m^2) ou modérée (DFGe de 30 à 60 ml/min/1,73 m^2). En l'absence de données adéquates sur l'emploi du sacubitril/valsartan chez le patient atteint d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 ml/min/1,73 m^2), il est déconseillé d'administrer ce produit à ce type de patient (voir également 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, *Pharmacocinétique,* Insuffisance rénale).

Insuffisance hépatique

Aucune modification de la dose de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN n'est exigée en présence d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). En cas d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), la posologie initiale recommandée est de 1 comprimé à 24 mg de sacubitril/26 mg de valsartan 2 fois par jour.

Aucune étude portant sur l'emploi du sacubitril/valsartan n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). L'emploi de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN est donc déconseillé chez ce type de patients.

Pédiatrie (< 18 ans)

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de sacubitril/valsartan dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées.

Gériatrie (> 65 ans)

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez le patient âgé de plus de 65 ans (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Personnes âgées). Cependant, l'emploi de sacubitril/valsartan n'a été étudié que chez un petit nombre de sujets âgés de plus de 80 ans (voir 14 Essais cliniques). Chez le patient âgé d'au moins 75 ans, on peut envisager d'administrer une dose initiale de 24 mg de sacubitril/26 mg de valsartan 2 fois par jour (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

4.4 Administration

pms-SACUBITRIL-VALSARTAN peut être pris avec ou sans aliments (voir 10.3 Pharmacocinétique).

4.5 Dose oubliée

On doit informer le patient que s'il oublie une dose de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte, et prendre la prochaine dose suivant l'horaire d'administration habituel. Il ne faut pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

5 Surdose

Il existe peu de données cliniques sur le surdosage de sacubitril et valsartan. Dans le cadre d'études menées chez des volontaires sains, l'administration d'une dose unique de 583 mg de sacubitril/617 mg de valsartan, équivalant à environ 6 comprimés sacubitril/valsartan à 97,2 mg de sacubitril/102,8 mg de valsartan, et de doses de 437 mg de sacubitril/463 mg de valsartan par jour, équivalant à environ 9 comprimés sacubitril/valsartan à 48,6 mg de sacubitril/51,4 mg de valsartan, durant 14 jours a été bien tolérée.

Compte tenu des effets du sacubitril/valsartan sur la tension artérielle, l'hypotension est le signe le plus probable de surdosage. Les étourdissements, la syncope et des incidents orthostatiques sont également possibles. Le traitement des symptômes doit être instauré.

Il est peu probable que l'hémodialyse permette d'éliminer le sacubitril/valsartan du sang, étant donné la grande affinité de ce médicament pour les protéines plasmatiques.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés pelliculés : 24 mg de sacubitril/26 mg de valsartan 49 mg de sacubitril/51 mg de valsartan 97 mg de sacubitril/103 mg de valsartan	Cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose de basse substitution, hypromellose, macrogol, silice colloïdal, stéarate de magnésium et talc. pms-SACUBITRIL-VALSARTAN 24 mg sacubitril / 26 mg valsartan et pms-SACUBITRIL-VALSARTAN 97 mg sacubitril / 103 mg valsartan : contient également de l'oxyde de fer noir et de l'oxyde de fer rouge. pms-SACUBITRIL-VALSARTAN 49 mg sacubitril / 51 mg valsartan contient également de l'oxyde de fer jaune et de l'oxyde de fer rouge.

Description

pms-SACUBITRIL-VALSARTAN est offerts en 3 teneurs :
24 mg de sacubitril/26 mg de valsartan
49 mg de sacubitril/51 mg de valsartan
97 mg de sacubitril/103 mg de valsartan.

pms-SACUBITRIL-VALSARTAN à 24 mg de sacubitril/26 mg de valsartan : comprimé pelliculé de couleur blanc violet de forme ovale, biconvexe, portant en creux l'inscription "S5" d'un côté et rien de l'autre.

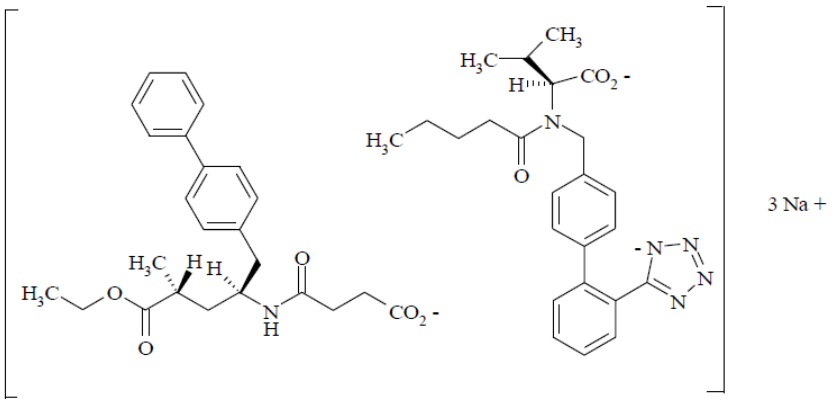
pms-SACUBITRIL-VALSARTAN à 49 mg de sacubitril/51 mg de valsartan : comprimé pelliculé jaune pâle de forme ovale, biconvexe, portant en creux l'inscription "S1" d'un côté et rien de l'autre.

pms-SACUBITRIL-VALSARTAN à 97 mg de sacubitril/103 mg de valsartan : comprimé pelliculé rose pâle de forme ovale, biconvexe, portant en creux l'inscription "S2" d'un côté et rien de l'autre.

Composition

pms-SACUBITRIL-VALSARTAN est une association à dose fixe, qui contient un complexe de sodium de sacubitril et de valsartan sous forme anionique, des cations sodiums et des molécules d'eau, dans un ratio molaire de 1 : 1 : 3 : 2,5 respectivement. Après son administration par voie orale, pms-SACUBITRIL-VALSARTAN se dissocie en sacubitril (ensuite converti en sacubitrilat) et en valsartan.

Schéma bidimensionnel du complexe de sodium hydraté de sacubitril et de valsartan



Sacubtril-Valsartan 3Na Complex

Conditionnement

Les comprimés pelliculés pms-SACUBITRIL-VALSARTAN (24 mg de sacubitril / 26 mg de valsartan) sont offerts en bouteilles de 60 comprimés et en boîtes de 30 comprimés (3 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune).

Les comprimés pelliculés pms-SACUBITRIL-VALSARTAN (49 mg de sacubitril / 51 mg de valsartan) et pms-SACUBITRIL-VALSARTAN (97 mg de sacubitril / 103 mg de valsartan) sont offerts bouteilles de 60 et 180 comprimés en boîtes de 60 comprimés (6 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune).

7 Mises en garde et précautions

Voir la section 3, « Encadré sur les mises en garde et précautions importantes ».

Généralités

- Ne pas administrer pms-SACUBITRIL-VALSARTAN (sacubitril et valsartan) avec un IECA en raison du risque d'œdème de Quincke. Un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer l'administration de la dernière dose d'IECA et le début du traitement par pms-SACUBITRIL-VALSARTAN. De même, il faut attendre au moins 36 heures après l'administration de la dernière dose de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN avant d'entreprendre l'administration d'un IECA (voir 2 Contre-indications, 4 Posologie et administration et 9 Interactions médicamenteuses).
- pms-SACUBITRIL-VALSARTAN ne doit pas être administré avec d'autres médicaments contenant un ARA, en raison de l'activité antagoniste de la fraction valsartan sur les récepteurs de l'angiotensine II

(voir 4 Posologie et administration et 9 Interactions médicamenteuses).

- L'administration de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN avec des inhibiteurs de la rénine à action directe tels que l'aliskirène commande la prudence (voir 2 Contre-indications et 9 Interactions médicamenteuses). En général, une telle association est déconseillée, car elle n'a pas fait l'objet d'études assez poussées. Il est contre-indiqué d'administrer pms-SACUBITRIL-VALSARTAN avec de l'aliskirène en présence de diabète de type 2 ou d'altération grave de la fonction rénale (voir 2 Contre-indications).
- Le peptide natriurétique de type B (BNP) est un substrat de la néprilysine, mais le propeptide N-terminal du BNP (NT-proBNP) n'en est pas un. Compte tenu de l'action du sacubitril, l'emploi De pms-SACUBITRIL-VALSARTAN devrait entraîner la hausse du taux de BNP, sans avoir d'effet direct sur le taux de NT-proBNP. Par conséquent, seul le NT-proBNP peut constituer un biomarqueur adéquat en vue de la surveillance de la fonction cardiaque chez le patient qui reçoit pms-SACUBITRIL-VALSARTAN.

Œdème de Quincke

Des cas d'œdème de Quincke ont été signalés pendant l'emploi du sacubitril/valsartan (voir 8 Effets indésirables et 10.2 Pharmacodynamie). En présence d'œdème de Quincke, il faut cesser immédiatement le traitement par le pms-SACUBITRIL-VALSARTAN, prodiguer les soins appropriés et surveiller l'état du patient jusqu'à la disparition complète et définitive des signes et des symptômes d'œdème. Il ne faut pas reprendre le traitement par pms-SACUBITRIL-VALSARTAN par la suite. Dans les cas confirmés où l'œdème se limite au visage et aux lèvres, le problème se résorbe généralement sans traitement, bien que des antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes.

L'œdème de Quincke compliqué d'atteinte laryngée peut être mortel. Si l'œdème envahit la langue, la glotte ou le larynx, risquant ainsi de causer une obstruction des voies respiratoires, il faut entreprendre sans tarder le traitement approprié (p. ex., injection sous-cutanée de 0,3 à 0,5 ml d'une solution d'épinéphrine à 1 : 1000) et/ou prendre les mesures nécessaires pour assurer la perméabilité des voies respiratoires.

L'emploi du sacubitril/valsartan n'a pas été étudié chez des sujets ayant des antécédents d'œdème de Quincke. L'administration de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN exige donc la prudence chez ce type de patient plus exposé au risque d'œdème de Quincke. pms-SACUBITRIL-VALSARTAN est contre-indiqué en présence d'antécédents connus d'œdème de Quincke lié à l'emploi d'un IECA ou d'un ARA ou d'antécédents d'œdème de Quincke héréditaire ou idiopathique (voir 2 Contre-indications).

Les patients de race noire qui reçoivent du sacubitril/valsartan semblent plus susceptibles de faire un œdème de Quincke. Au cours de l'étude PARADIGM-HF, la survenue d'un œdème de Quincke a été confirmée chez 2,4 % et 0,5 % des sujets de race noire qui recevaient respectivement le sacubitril/valsartan et l'énalapril. Durant cette même étude, l'œdème de Quincke a été constaté chez 0,4 % et 0,2 % des sujets d'autres races qui recevaient respectivement le sacubitril/valsartan et l'énalapril.

Fonctions hépatiques, biliaires et pancréatiques

En présence d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), la posologie initiale recommandée s'établit à 24,3 mg de sacubitril/25,7 mg de valsartan, 2 fois par jour (voir 4 Posologie et administration, Populations particulières, Insuffisance hépatique).

L'emploi de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN est déconseillé en présence d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique).

Hyperkaliémie

Comme tout médicament qui agit sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA), le sacubitril/valsartan entraîne l'augmentation du risque d'hyperkaliémie (voir 8 Effets indésirables). On doit mesurer la kaliémie avant d'entreprendre le traitement par pms-SACUBITRIL-VALSARTAN et pendant celui-ci au besoin, suivant la propension du patient à l'hyperkaliémie. L'emploi du sacubitril/valsartan n'a pas été étudié chez des sujets dont la kaliémie était supérieure à 5,2 mmol/L avant le début du traitement.

Pendant l'étude PARADIGM-HF, une hyperkaliémie d'importance clinique a entraîné l'abandon du traitement chez 0,3 % et 0,4 % des sujets qui recevaient respectivement le sacubitril/valsartan et l'énalapril**.** L'administration concomitante de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN et de médicaments réputés pour faire augmenter la kaliémie (p. ex., diurétiques d'épargne potassique, suppléments de potassium) commande la prudence. En cas d'hyperkaliémie d'importance clinique ou de risque élevé d'hyperkaliémie, il faut envisager de prendre certaines mesures comme la diminution de l'apport de potassium alimentaire ou la modification des doses des médicaments pris avec pms-SACUBITRIL-VALSARTAN. Il peut être nécessaire de réduire la dose de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN ou d'en suspendre l'administration. Il est recommandé de surveiller attentivement la kaliémie, spécialement en présence de facteurs de risque tels qu'une atteinte rénale grave, le diabète ou l'hypoaldostéronisme, ou chez le patient dont l'alimentation est riche en potassium (voir 4 Posologie et administration).

Hypotension

Le sacubitril/valsartan entraîne la baisse de la tension artérielle et peut donc être une cause d'hypotension symptomatique (voir 8 Effets indésirables). L'emploi du sacubitril/valsartan n'a pas été étudié chez des sujets dont la tension artérielle systolique était inférieure à 100 mm Hg au début du traitement. Il est déconseillé d'administrer du pms-SACUBITRIL-VALSARTAN à ce type de patient.

L'emploi du sacubitril/valsartan entraîne un plus grand risque d'hypotension chez le patient dont le système rénine-angiotensine est activé, notamment en présence de déplétion volumique et/ou sodique (attribuable, p. ex., à un traitement diurétique fortement dosé). Pendant la période de traitement à double insu de l'étude PARADIGM-HF, l'hypotension a figuré parmi les effets indésirables signalés chez 18 % et 12 % des patients qui recevaient respectivement le sacubitril/valsartan et l'énalapril, et a été jugée grave chez environ 1,5 % des membres des deux groupes de traitement.

En cas d'hypotension, il faut envisager de modifier les doses des diurétiques, des antihypertenseurs et/ou de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN administrés en concomitance, et traiter la cause sous-jacente du trouble, p. ex., l'hypovolémie. L'abandon définitif de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN n'est généralement pas nécessaire. Il faut corriger toute déplétion sodique et/ou volumique avant la mise en route du traitement par pms-SACUBITRIL-VALSARTAN.

Fonction rénale

En raison de l'inhibition du système RAA attribuable au sacubitril/valsartan, on peut s'attendre que la fonction rénale des patients vulnérables ralentisse durant le traitement. Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système RAA, notamment ceux qui sont atteints d'insuffisance cardiaque congestive grave, l'emploi d'IECA et d'ARA a entraîné une oligurie, une azotémie évolutive et, dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë et la mort. Il faut surveiller étroitement la créatininémie, pour réduire la dose de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN ou en interrompre l'administration en présence d'une baisse cliniquement importante de la fonction rénale.

La fonction rénale doit être évaluée de façon appropriée, avant la mise en route du traitement par pms-SACUBITRIL-VALSARTAN et durant celui-ci si la situation clinique le justifie.

Sténose artérielle rénale

À l'instar d'autres médicaments qui agissent sur le système RAA, pms-SACUBITRIL-VALSARTAN peut occasionner une hausse du taux d'urée sanguine et de la créatininémie chez le patient atteint de sténose artérielle rénale bilatérale ou unilatérale. L'emploi de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN chez ce type de patient exige donc la prudence. Une surveillance attentive de la fonction rénale s'impose.

Santé reproductive

- **Fertilité**

Aucune donnée sur la fertilité humaine n'est disponible. Les études animales menées avec le sacubitril/valsartan n'ont montré aucun effet sur la fertilité ni sur le développement embryonnaire précoce chez le rat à des niveaux d'exposition ≤ 0,6 fois la DMHR sur la base du valsartan et ≤ 0,1 fois la DMHR sur la base de l'ASC du sacubitrilat.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Comme tout médicament qui agit directement sur le système RAA, pms-SACUBITRIL-VALSARTAN est contre-indiqué pendant la grossesse (voir 2 Contre-indications). Comme certains des effets du sacubitril/valsartan dépendent de son activité antagoniste sur les récepteurs de l'angiotensine II, le risque pour le fœtus ne peut pas être écarté. Des effets nocifs chez le fœtus (p. ex., avortement spontané, oligoamnios et dysfonctionnement rénal chez le nouveau-né) ont été signalés après que des femmes enceintes ont pris du valsartan. Si la patiente tombe enceinte alors qu'elle prend pms-SACUBITRIL-VALSARTAN, elle doit abandonner le traitement le plus tôt possible.

- **Risque tératogène**

Administrés aux femmes enceintes, les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine peuvent être une cause de morbidité et de mortalité fœtales et néonatales. En cas de grossesse, il faut abandonner le valsartan le plus tôt possible.

L'emploi de tout médicament renfermant un ARA est déconseillé durant la grossesse. L'emploi d'ARA durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse est réputé avoir des effets toxiques chez le fœtus (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard de l'ossification crânienne) et le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). Des cas d'avortement spontané, d'oligoamnios et de dysfonctionnement rénal chez le nouveau-né ont été signalés après que des femmes enceintes ont pris du valsartan par inadvertance.

On doit observer de près les nourrissons exposés in utero à un antagoniste des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II afin de déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut veiller à maintenir une tension artérielle et une perfusion rénale adéquates. Une transfusion d'échange peut être nécessaire afin de contrer l'hypotension et/ou de pallier l'insuffisance rénale; cependant, d'après le peu d'expérience dont on dispose, ces interventions ne semblent pas se traduire par des bienfaits cliniques importants. La dialyse n'élimine pas le valsartan du plasma.

Des études chez l'animal menées chez les rates et les lapines ont montré que l'administration de sacubitril/valsartan pendant l'organogenèse a entraîné une augmentation de la mortalité embryo-fœtale à des expositions correspondant à 0,06 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) pour le sacubitrilat et à 0,72 fois pour le valsartan, sur la base de l'ASC chez la rate, ainsi qu'à 0,03 fois la DMRH pour le sacubitrilat et à 2,0 fois pour le valsartan, sur la base de l'ASC chez lae lapin. Le sacubitril/valsartan est tératogène, comme l'indique une faible incidence d'hydrocéphalie fœtale observée chez la lapine à des doses maternellement toxiques, soit à une dose ≥ 5 mg de sacubitril/5 mg de valsartan/kg/jour (voir la section 16 Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement).

- **Chez les femmes en âge de procréer**

Les femmes en âge de procréer doivent être informées des conséquences d'une exposition à pms-SACUBITRIL-VALSARTAN pendant la grossesse et doivent utiliser une méthode de contraception pendant le traitement par pms-SACUBITRIL-VALSARTAN et pendant une semaine après la dernière dose.

7.1.2 Allaitement

Des données limitées montrent que le sacubitril et le sacubitrilat, un métabolite du sacubitril, sont transférés dans le lait maternel.

Une étude clinique publiée sur l'allaitement, menée auprès de cinq participantes, a montré la présence de sacubitril et de sacubitrilat dans le lait maternel. La dose relative estimée pour le nourrisson est de 0,01 % pour le sacubitril et de 0,46 % pour le sacubitrilat, lors de l'administration d'une dose stable de sacubitril/valsartan (24 mg/26 mg) deux fois par jour. L'étude ne rapporte aucune trace détectable de valsartan dans le lait maternel (en dessous de la limite de quantification)

On sait que les principes actifs le sacubitril et le valsartan, passent dans le lait de la rate (voir 16 Toxicology non-clinique). En raison du risque d'effets indésirables chez le nourrisson, on doit choisir

entre l'allaitement et le traitement par pms-SACUBITRIL-VALSARTAN après avoir pesé les avantages de l'allaitement et l'importance du traitement pour la mère (voir 2 Contre-indications).

7.1.3 Enfants et adolescents

Pédiatrie (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du sacubitril/valsartan dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez le patient âgé de plus de 65 ans. Cependant, l'emploi du sacubitril/valsartan n'a été étudié que chez un petit nombre de sujets âgés de plus de 80 ans (voir 14 Études cliniques). La prudence est de mise chez ce type de patients (voir 4 Posologie et administration).

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de sacubitril/valsartan en présence d'insuffisance cardiaque accompagnée d'une baisse de la fraction d'éjection a été évaluée dans le cadre d'une étude déterminante de phase III, l'étude PARADIGM-HF, qui visait à comparer le sacubitril/valsartan pris 2 fois par jour en doses atteignant 97,2 mg de sacubitril/102,8 mg de valsartan (n = 4 203) à l'énalapril pris 2 fois par jour à raison de 10 mg (n = 4 229).
Les patients qui ont reçu du sacubitril/valsartan à l'issue de la répartition aléatoire ont été exposés à ce produit pendant une période médiane de 24 mois, et 3271 d'entre eux ont reçu cet agent durant plus d'un an.

Pendant la période de traitement à double insu de l'étude PARADIGM-HF, les effets indésirables ont entraîné l'abandon du traitement chez 450 (10,7 %) des patients qui recevaient du sacubitril/valsartan et 516 (12,2 %) des patients qui recevaient l'énalapril. Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné la modification de la dose administrée ou l'interruption du traitement ont été l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'atteinte rénale.

En tout, l'étude PARADIGM-HF a réuni 4 138 patients âgés d'au moins 65 ans, dont 2 083 ont été exposés au sacubitril/valsartan. On a dénombré 1 563 participants âgés de plus de 75 ans, dont 784 ont traité par le sacubitril/valsartan.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les études cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Au cours de l'étude PARADIGM-HF, les patients devaient prendre successivement l'énalapril et du sacubitril/valsartan durant deux périodes préparatoires à simple insu d'une durée médiane respective de 15 et 29 jours, avant de passer à la période de traitement réparti aléatoirement à double insu, visant à comparer le sacubitril/valsartan à l'énalapril. Pendant la période préparatoire, 1102 des patients (10,5 %) qui recevaient l'énalapril ont été définitivement retirés de l'étude, en raison d'effets indésirables dans 5,6 % des cas, dont les plus fréquents étaient l'atteinte rénale fonctionnelle (1,7 %), l'hyperkaliémie (1,7 %) et l'hypotension (1,4 %). Au cours de la période préparatoire suivante, qui comportait l'emploi du sacubitril/valsartan, 10,4 % des patients restants ont été définitivement retirés de l'étude, en raison d'effets indésirables dans 5,9 % des cas, dont les plus fréquents ont été une fois de plus l'atteinte rénale fonctionnelle (1,8 %), l'hypotension (1,7 %) et l'hyperkaliémie (1,3 %). Compte tenu de la conception de la période préparatoire, les fréquences des effets indésirables survenus pendant la période de traitement réparti aléatoirement à double insu, exposées au Tableau 3 ci-dessous, pourraient être plus faibles que les fréquences attendues dans la pratique clinique réelle.

Au cours de la période de traitement à double insu, l'évaluation de l'innocuité a porté sur 4203 patients qui recevaient du sacubitril/valsartan et 4 229 patients qui recevaient l'énalapril. Pendant l'étude PARADIGM-HF, les sujets ayant été attribués au sacubitril/valsartan ont reçu cet agent jusqu'à 4,3 ans (exposition médiane de 24 mois); 3271 patients ont reçu du sacubitril/valsartan durant plus d'un an dans le cadre de l'étude. Pendant la période de traitement à double insu, les effets indésirables ont entraîné l'abandon du traitement chez 450 (10,7 %) des patients qui recevaient du sacubitril/valsartan et 516 (12,2 %) des patients qui recevaient l'énalapril.

Les effets indésirables d'intérêt observés durant l'étude PARADIGM-HF sont présentés aux Tableaux 2 et 3 qui suivent.

Tableau 2 – Effets indésirables d'intérêt survenus durant les périodes préparatoires à simple insu de l'étude PARADIGM-HF

Classification par système et organe/Terme privilégié	**sacubitril/valsartan N = 9 419 n (%)**	**énalapril N = 10 513 n (%)**
Organisme entier et point d'administration		
Œdème périphérique	75 (0,8)	55 (0,5)
Fatigue	41 (0,4)	32 (0,3)
Asthénie	24 (0,2)	23 (0,2)
Métabolisme et nutrition		
Hyperkaliémie	259 (2,8)	279 (2,7)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	163 (1,7)	98 (0,9)
Troubles rénaux et urinaires		

Atteinte rénale	212 (2,3)	229 (2,2)
Insuffisance rénale	32 (0,3)	23 (0,2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	170 (1,8)	291 (2,8)
Troubles cutanés et sous-cutanés		
Œdème de Quincke	7 (0,1)	11 (0,1)
Éruption cutanée	31 (0,3)	21 (0,2)
Prurit	78 (0,8)	22 (0,2)
Troubles vasculaires		
Hypotension	291 (3,1)	214 (2,0)
Hypotension orthostatique	29 (0,3)	7 (0,1)

Tableau 3 – Effets indésirables d'intérêt survenus durant la période de traitement réparti aléatoirement à double insu de l'étude PARADIGM-HF

Classification par système et organe/Terme privilégié	**sacubitril/valsartan [+] N = 4 203 n (%)**	**énalapril[++] N = 4 229 n (%)**
Troubles de l'oreille et de l'équilibre		
Vertiges	61 (1,5)	59 (1,4)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	194 (4,6)	189 (4,5)
Nausées	88 (2,1)	100 (2,4)
Organisme entier et point d'administration		
Fatigue	125 (3,0)	129 (3,1)
Asthénie	88 (2,1)	78 (1,8)
Troubles du système immunitaire		
Hypersensibilité au médicament	10 (0,2)	11 (0,3)
Hypersensibilité	7 (0,2)	8 (0,2)
Blessures, empoisonnement et complications liées aux interventions		
Chute	80 (1,9)	54 (1,3)

Métabolisme et nutrition		
Hyperkaliémie	488 (11,6)	592 (14,0)
Hypokaliémie	139 (3,3)	107 (2,5)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	266 (6,3)	206 (4,9)
Étourdissements posturaux	24 (0,6)	12 (0,3)
Céphalées	103 (2,5)	106 (2,5)
Troubles rénaux et urinaires		
Atteinte rénale	426 (10,1)	487 (11,5)
Insuffisance rénale, y compris cas aigus	207 (4,9)	237 (5,6)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	369 (8,8)	533 (12,6)
Troubles cutanés et sous-cutanés		
Œdème de Quincke	19 (0,5)	10 (0,2)
Éruption cutanée	53 (1,3)	63 (1,5)
Prurit	57 (1,4)	39 (0,9)
Troubles vasculaires		
Hypotension	740 (17,6)	506 (12,0)
Syncope	94 (2,2)	114 (2,7)
Hypotension orthostatique	64 (1,5)	34 (0,8)
Hématome sous-dural	12 (0,3)	5 (0,1)

[+] En dose atteignant 97,2 mg de sacubitril/102,8 mg de valsartan, 2 fois par jour, et équivalant à 1 comprimé de sacubitril/valsartan à 200 mg, 2 fois par jour

[++] En dose atteignant 10 mg 2 fois par jour

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

Tableau 4 – Effets indésirables (EI) de nature hypotensive durant la période de traitement réparti aléatoirement à double insu de l'étude PARADIGM-HF

	sacubitril/valsartan N = 4 203		**énalapril N = 4 229**	
Nombre de patients ayant eu au moins 1 EI de nature hypotensive	1 027		786	
TAS à la sélection (mmHg)	m	n (%)	m	n (%)
Entre 100 et 109	377	138 (36,6)	432	127 (29,4)
Entre 110 et 119	800	252 (31,5)	766	202 (26,4)
Entre 120 et 129	988	263 (26,6)	950	172 (18,1)
Entre 130 et 139	905	193 (21,3)	944	154 (16,3)
≥ 140	1 131	180 (15,9)	1 135	130 (11,4)

TAS = tension artérielle systolique; m = nombre de patients; n = nombre de patients ayant éprouvé un EI.

Le Tableau 5 présente la fréquence cumulée estimative de certains effets indésirables après 180 jours de traitement réparti aléatoirement à double insu (excluant les périodes préparatoires) et 180 jours de traitement durant les périodes de préparation et la période de traitement réparti aléatoirement à double insu. Comme prévu, les fréquences des effets indésirables augmentent dans les deux groupes de traitement quand on ajoute les effets indésirables survenus pendant les périodes préparatoires à ceux qui sont survenus durant la période de traitement à double insu. Le tableau résume les effets indésirables rapportés durant la période de traitement à double insu, chez 4 203 et 4 229 patients recevant respectivement le sacubitril/valsartan et l'énalapril, et durant les périodes préparatoires et la période de traitement, chez 9 419 et 10 514 patients recevant ces mêmes agents.

Tableau 5 – Fréquence cumulée estimative de certains effets indésirables au 180e jour de l'étude PARADIGM-HF

		sacubitril/valsartan	énalapril
EI d'intérêt retenu	**Période visée**	**Fréquence estimative (%) (IC à 95 %)**	**Fréquence estimative (%) (IC à 95 %)**
Œdème de Quincke (confirmé)	Traitement à double insu	0,29 (de 0,16 à 0,51)	0,10 (de 0,04 à 0,25)
	Préparation et traitement à double insu	0,40 (de 0,25 à 0,61)	0,24 (de 0,14 à 0,38)
Hyperkaliémie	Traitement à double insu	5,4 (de 4,7 à 6,1)	6,4 (de 5,7 à 7,2)
	Préparation et traitement à double insu	7,9 (de 7,2 à 8,7)	9,2 (de 8,5 à 10,1)
Hypersensibilité	Traitement à double insu	0,02 (de 0,00 à 0,17)	0,10 (de 0,04 à 0,26)
	Préparation et traitement à double insu	0,07 (de 0,02 à 0,20)	0,10 (de 0,04 à 0,25)
Hypotension	Traitement à double insu	8,8 (de 8,0 à 9,7)	5,1 (de 4,5 à 5,8)
	Préparation et traitement à double insu	10,8 (de 10,0 à 11,7)	6,7 (de 6,1 à 7,5)
Hypotension orthostatique	Traitement à double insu	0,94 (de 0,69 à 1,28)	0,43 (de 0,27 à 0,68)
	Préparation et traitement à double insu	1,2 (de 0,9 à 1,5)	0,47 (de 0,31 à 0,70)
Prurit	Traitement à double insu	0,41 (de 0,25 à 0,66)	0,26 (de 0,15 à 0,47)
	Préparation et traitement à double insu	0,82 (de 0,63 à 1,07)	0,36 (de 0,23 à 0,56)
Insuffisance rénale (y compris insuffisance rénale aiguë)	Traitement à double insu	1,3 (de 1,0 à 1,7)	1,5 (de 1,1 à 1,9)
	Préparation et traitement à double insu	1,6 (de 1,3 à 2,0)	1,6 (de 1,3 à 2,0)
Atteinte rénale	Traitement à double insu	3,3 (de 2,8 à 3,9)	3,9 (de 3,4 à 4,5)

	Préparation et traitement à double insu	5,7 (de 5,1 à 6,3)	6,4 (de 5,8 à 7,1)

L'étude TITRATION d'une durée de 12 semaines visait à évaluer l'innocuité et la tolérabilité du sacubitril/valsartan chez 538 patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique (classes II, III ou IV de la NYHA) accompagnée d'une baisse de la fraction d'éjection (fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 35 %), qui n'avaient jamais reçu d'IECA ou d'ARA (6,6 % des sujets) ou qui recevaient diverses doses de ces agents avant leur admission. Tous les patients ont commencé de prendre le sacubitril/valsartan à raison de 24,3 mg de sacubitril/25,7 mg de valsartan 2 fois par jour, puis ceux qui toléraient bien cette dose sont passés à la dose de 48,6 mg de sacubitril/51,4 mg de valsartan 2 fois par jour et, enfin, à la dose cible de 97,2 mg de sacubitril/102,8 mg de valsartan 2 fois par jour, sur une période de 3 semaines (schéma condensé) ou de 6 semaines (schéma prudent). Dans l'ensemble, 76 % des patients ont continué de prendre la dose cible du sacubitril/valsartan (1 comprimé à 97,2 mg de sacubitril/102,8 mg de valsartan) 2 fois par jour pendant 12 semaines, sans omission ni diminution de dose. Les effets indésirables qui ont mené à l'abandon du médicament à l'étude sont présentés au Tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 – Effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement durant l'étude TITRATION

	sacubitril/valsartan Schéma condensé d'augmentation de la dose N = 246 n (%)	**sacubitril/valsartan Schéma prudent d'augmentation de la dose N = 251 n (%)**
Abandon du traitement après la répartition aléatoire		
Tout effet indésirable	20 (8,1)	14 (5,6)
Hypotension	5 (2,0)	3 (1,2)
Insuffisance ou atteinte rénale	6 (2,4)	1 (0,4)
Hyperkaliémie	3 (1,2)	1 (0,4)
Choc cardiogénique	2 (0,8)	0 (0,0)
Œdème de Quincke	0	1 (0,4)

Durant la période préparatoire de l'étude TITRATION, les patients ont reçu le sacubitril/valsartan à raison de 24,3 mg de sacubitril/25,7 mg de valsartan 2 fois par jour, durant une semaine. La fréquence des effets indésirables menant à l'abandon du traitement durant cette période s'est établie à 5,6 % (hypotension/hypotension orthostatique : 1,7 %; hyperkaliémie : 1,5 %; insuffisance ou atteinte rénale : 0,8 %; hypersensibilité au médicament : 0,2 %; et œdème de Quincke : 0,2 %).

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

Hémoglobinémie et hématocrite

Une baisse de plus de 20 % de l'hémoglobinémie a été observée chez 5 % des patients recevant le sacubitril/valsartan et 6 % des patients recevant l'énalapril, pendant la période de traitement à double insu.

Taux d'azote uréique du sang et créatininémie

Des hausses de plus de 50 % du taux d'azote uréique du sang et de la créatininémie ont été observées respectivement chez 37 % et 14 % des patients recevant le sacubitril/valsartan ainsi que 41 % et 16 % des patients recevant l'énalapril, pendant la période de traitement à double insu. La créatininémie a également augmenté de plus de 50 % chez 2,2 % des patients recevant le sacubitril/valsartan et 1,4 % des patients recevant l'énalapril pendant la période préparatoire.

Kaliémie

Durant la période de traitement à double insu, la kaliémie a augmenté de plus de 5,5 mmol/L chez environ 16 % des patients recevant le sacubitril/valsartan ou l'énalapril. On a également observé une hausse du taux de potassium sérique chez environ 4 % des patients recevant le sacubitril/valsartan et l'énalapril au cours des périodes préparatoires de l'étude PARADIGM-HF.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Sacubitril/valsartan

Les effets indésirables suivants ont été recensés après la commercialisation du sacubitril/valsartan. Il s'agit de cas signalés spontanément ou documentés dans la littérature. Comme ces réactions ont été signalées de façon volontaire par une population dont on ignore la taille, on ne peut en estimer la fréquence de manière fiable. Celle-ci est donc classée comme étant inconnue.

Troubles immunitaires : hypersensibilité (éruption cutanée, prurit et anaphylaxie).

Valsartan

Les données issues de la pharmacovigilance ont fait état des autres réactions indésirables suivantes : anaphylaxie (très rare), œdème de Quincke (avec enflure du visage, des lèvres et/ou de la langue), dermatite bulleuse (fréquence inconnue), insuffisance rénale (très rare), photosensibilité, augmentation de la tension artérielle et altération du goût.

Les effets indésirables graves suivants, sans égard à la causalité et de fréquence inconnue, ont été signalés

lors des essais cliniques ou après la commercialisation du valsartan : érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, toxidermie, nécrose cutanée, éruption cutanée avec desquamation, pemphigus et pemphigoïde.

Des cas de douleur musculaire, de faiblesse musculaire, de myosite et de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients recevant des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II.

Les autres effets indésirables suivants, de fréquence inconnue, ont été signalés lors des essais cliniques ou après la commercialisation du produit : réactions d'hypersensibilité incluant la maladie sérique, vascularite, insomnie ou perte de libido.

Troubles hépatobiliaires : Une élévation des paramètres de la fonction hépatique (augmentation des taux d'enzymes hépatiques), y compris de la bilirubinémie, a été observée.

9 Interactions médicamenteuses

9.1 Interactions médicamenteuses graves

- L'utilisation concomitante du pms-SACUBITRIL-VALSARTAN est contre-indiquée avec toute formulation contenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), en raison d'un risque potentiellement accru d'œdème de Quincke (voir la section 9.4 Interactions médicament-médicament).
- L'utilisation concomitante du pms-SACUBITRIL-VALSATRAN avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète sucré, de type 1 ou de type 2, ou patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, soit un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² (voir la section 9.4 Interactions médicament-médicament).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les données in vitro sur le métabolisme du médicament et ses effets sur les molécules de transport incitent à penser que le sacubitril et valsartan, également appelé LCZ696, peut être mis en jeu dans des interactions médicamenteuses d'importance clinique, en raison de l'effet inhibiteur du sacubitril sur les transporteurs hépatocytaires d'influx OATP1B1 et OATP1B3, et de l'effet inhibiteur du sacubitril, du sacubitrilat et du valsartan sur la protéine OAT3 de transport rénal des anions organiques. La survenue d'interactions médicamenteuses imputables à l'inhibition d'autres molécules de transport est improbable.

Le métabolite actif du sacubitril (sacubitrilat) et le valsartan sont tous deux des substrats des transporteurs OATP1B1, OATP1B3 et OAT3. Le valsartan est également un substrat de la protéine MRP2. Par conséquent, l'administration concomitante de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN et d'inhibiteurs des transporteurs OATP1B1, OATP1B3 et OAT3 (p. ex., rifampine, cyclosporine) ou de la protéine MRP2 (p. ex., ritonavir) peut se traduire par une augmentation de l'exposition générale au sacubitrilat ou au valsartan, respectivement.

- Le sacubitril est un substrat de la glycoprotéine P (gpP), mais il est peu probable que l'administration du pms-SACUBITRIL-VALSARTAN avec un inhibiteur de la gpP entraîne une interaction médicamenteuse cliniquement notable, en raison de la biodisponibilité estimative élevée du sacubitril/valsartan, qui est d'au moins 60 %.

Selon les résultats d'études in vitro, le risque d'interaction mettant en jeu des médicaments dont la biotransformation dépend du cytochrome P450 (CYP450) est faible, car le CYP450 intervient peu dans le métabolisme du sacubitril/valsartan. Le sacubitril/valsartan n'est ni un inducteur ni un inhibiteur des

isoenzymes CYP.

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement notable n'a été relevée après l'administration concomitante du sacubitril/valsartan et de digoxine, d'hydrochlorothiazide, d'amlodipine, d'oméprazole, de carvédilol ou de nitroglycérine administrée par voie intraveineuse dans le cadre d'études axées sur les interactions médicamenteuses.

Warfarine : Après la prise orale d'une dose unique de 25 mg de warfarine ou d'un placebo par des sujets sains qui avaient auparavant reçu du sacubitril/valsartan à raison de 97,2 mg de sacubitril/102,8 mg de valsartan 2 fois par jour (dose cible) durant 5 jours, on n'a décelé aucune interaction de nature pharmacocinétique ou pharmacodynamique touchant les concentrations plasmatiques des deux énantiomères de la warfarine et des fractions sacubitril et valsartan du LCZ696, ou la valeur du ratio international normalisé (RIN). Aucune évaluation n'a été menée dans des conditions d'état d'équilibre de la concentration de la warfarine.

Furosémide : Après avoir pris du sacubitril/valsartan à raison de 97,2 mg de sacubitril/102,8 mg de valsartan 2 fois par jour (dose cible) durant 4 jours, des sujets ont reçu une dose unique de 40 mg de furosémide. Aucune variation cliniquement notable du taux plasmatique du sacubitril, du sacubitrilat ou du valsartan n'a été observée, mais on a constaté une baisse significative, de 50 % et 26 % respectivement, de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et de l'aire sous la courbe des concentrations (ASC) du furosémide obtenues normalement après l'emploi de cet agent seul. Cependant, durant l'étude PARADIGM-HF, rien n'a indiqué que les patients recevant du sacubitril/valsartan plutôt que l'énalapril devraient recevoir une dose plus élevée de ce diurétique de l'anse.

Metformine : Chez des sujets japonais sains qui avaient pris du LCZ696 (à raison de 194,3 mg de sacubitril/205,7 mg de valsartan) 1 fois par jour jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre, l'ajout de 1 000 mg de metformine 1 fois par jour durant 4 jours s'est traduit par une baisse de 23 % de la C_{max} et de l'ASC de la metformine, sans changement des paramètres pharmacocinétiques du sacubitril/valsartan à l'état d'équilibre.

Contraceptifs oraux : Chez des sujets qui avaient pris du LCZ696 (à raison de 194,3 mg de sacubitril/205,7 mg de valsartan) 1 fois par jour jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre, l'administration de doses uniques de 150 µg de lévonorgestrel et de 30 µg d'éthinylestradiol s'est traduite par une baisse de 15 % de la C_{max} du lévonorgestrel, sans occasionner de variation de l'ASC de cet agent. Les paramètres pharmacocinétiques de l'éthinylestradiol n'ont pas changé. De même, les paramètres pharmacocinétiques du sacubitrilat et du valsartan n'ont pas varié de manière cliniquement notable.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'interaction avec les risques comportementaux individuels (par exemple, le tabagisme, la consommation de cannabis et/ou d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (celles qui ont été identifiées comme étant contre-indiquées).

Tableau 7 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de l'ECA	T	L'emploi de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN avec un ICEA est contre-indiqué, car l'inhibition simultanée de la néprilysine et de l'ECA peut accroître le risque d'œdème de Quincke.	Un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer la prise de la dernière dose d'IECA du début du traitement par le pms-SACUBITRIL-VALSARTAN. Un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer la prise de la dernière dose du pms-SACUBITRIL-VALSARTAN du début du traitement par IECA (voir 2 Contre-indications et 4 Posologie et administration).
Aliskirène	EC	L'emploi concomitant d'aliskirène et d'autres agents qui agissent sur le système RAA, comme les ARA, entraîne un plus grand risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale (y compris insuffisance rénale aiguë) que la prise de ces agents seuls.	L'emploi du pms-SACUBITRIL-VALSARTAN avec de l'aliskirène est contre-indiqué en présence de diabète ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFGe < 60 ml/min/ 1,73 m^2) (voir 2 Contre-indications).

ARA	T	pms-SACUBITRIL-VALSARTAN ne doit pas être administré avec d'autres médicaments contenant un ARA en raison de son activité antagoniste sur les récepteurs de l'angiotensine II (voir 7 Mises en garde et précautions).	Il convient d'administrer pms-SACUBITRIL-VALSARTAN au lieu d'un ARA, plutôt qu'en association avec un tel agent (voir 1 Indications, 4 Posologie et administration et 7 Mises en garde et précautions).
Statines	T	Selon les données in vitro, le sacubitril inhibe les transporteurs OATP1B1 et OATP1B3. Le sacubitril/valsartan peut donc entraîner l'augmentation de l'exposition générale aux substrats d'OATP1B1 et d'OATP1B3 tels que les statines. Quand le sacubitril/valsartan est pris avec l'atorvastatine, la C_{max} et l'ASC de l'atorvastatine et de ses métabolites sont multipliées par des facteurs allant jusqu'à 2 et 1,3, respectivement.	L'emploi du pms-SACUBITRIL-VALSARTAN avec des statines exige la prudence, surtout dans le cas de la simvastatine qui est un substrat névralgique d'OATP1B1 et d'OATP1B3. Dans un tel cas, on peut envisager de réduire la dose de simvastatine et d'atorvastatine.
Sildénafil	EC	L'administration d'une dose unique de 50 mg de sildénafil après celle Du sacubitril/valsartan à raison de 194,4 mg de sacubitril/205,6 mg de valsartan 1 f.p.j. durant 5 jours (état d'équilibre) s'est traduite par une baisse supplémentaire de la tension artérielle (~5/4 mm Hg).	Chez le patient qui prend du pms-SACUBITRIL-VALSARTAN, l'emploi du sildénafil ou d'un autre inhibiteur de la phosphodiestérase 5 exige la prudence.

Potassium		L'emploi concomitant Du pms-SACUBITRIL-VALSARTAN et de diurétiques d'épargne potassique (p. ex., triamtérène, amiloride), d'antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (p. ex., spironolactone, éplérénone), de suppléments de potassium ou de succédanés du sel contenant du potassium peut mener à une hausse de la kaliémie et de la créatininémie.	Il faut doser périodiquement le potassium sérique si pms-SACUBITRIL-VALSARTAN est administré avec l'un ou l'autre de ces agents (voir 7 Mises en garde et précautions).
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), incluant inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2)		En particulier, chez le patient âgé, hypovolémique (y compris celui qui prend des diurétiques) ou dont la fonction rénale est altérée, l'emploi concomitant Du pms-SACUBITRIL-VALSARTAN et d'AINS peut se traduire par un plus grand risque de détérioration de la fonction rénale.	Il est impératif de surveiller la fonction rénale pendant la mise en route ou après la modification du traitement par le pms-SACUBITRIL-VALSARTAN chez le patient qui prend également des AINS. En général, une telle association est à éviter.
Lithium	T	La possibilité d'une interaction entre le sacubitril/valsartan et le lithium n'a pas été étudiée. Une hausse réversible de la concentration sérique et des effets toxiques du lithium a été signalée durant l'emploi concomitant de lithium et d'IECA ou d'ARA.	Il est recommandé de surveiller étroitement le taux sérique de lithium durant l'emploi concomitant de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN et de lithium. Si le patient prend également un diurétique, le risque d'effet toxique dû au lithium peut être encore plus grand.

Légende : C = Étude de cas; EC = Étude clinique; T = Théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

pms-SACUBITRIL-VALSARTAN peut être pris avec ou sans aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions avec les analyses de laboratoire n'ont pas été établies.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

pms-SACUBITRIL-VALSARTAN (sacubitril et valsartan) contient du sacubitril, un promédicament qui entraîne l'inhibition de la néprilysine par l'intermédiaire de son métabolite actif, le sacubitrilat, et du valsartan, un antagoniste du récepteur de type 1 de l'angiotensine II (AT_1). La néprilysine est également appelée *endopeptidase neutre*.

Chez le patient atteint d'insuffisance cardiaque, les effets cardiovasculaires et rénaux du sacubitril/valsartan sont attribués à la hausse des taux des peptides dégradés par la néprilysine, notamment des peptides natriurétiques comme le BNP et l'ANP, ainsi qu'à l'inhibition simultanée des effets de l'angiotensine II par le valsartan, qui bloque les récepteurs AT_1. L'effet des peptides natriurétiques dépend de l'activation des récepteurs membranaires couplés à la guanylate cyclase, qui fait augmenter la concentration du second messager, le GMP cyclique (acide guanylique), pour donner lieu à des effets physiologiques notables, dont la vasodilatation, la natriurèse et la diurèse, et inhiber la libération de rénine et d'aldostérone.

10.2 Pharmacodynamie

On a évalué les propriétés pharmacodynamiques du sacubitril/valsartan après l'administration de doses uniques et multiples à des sujets sains et à des patients atteints d'insuffisance cardiaque (IC); ces propriétés concordent avec l'inhibition simultanée de la néprilysine et du système rénine-angiotensine. Dans le cadre d'une étude comparative de 7 jours menée chez des patients ayant une faible fraction d'éjection (FE), le sacubitril/valsartan a entraîné les effets suivants, qui ont été non soutenus, mais significativement plus importants que ceux du valsartan pris seul : hausse de la natriurèse et du taux urinaire de GMP cyclique (GMPc) et baisse des taux plasmatiques du propeptide natriurétique de type A en position intermédiaire (MR-proANP) et du NT-proBNP.

Au cours d'une étude de 21 jours menée chez des patients atteints d'IC avec baisse de la FE, le sacubitril/valsartan a entraîné des hausses significatives des taux urinaires d'ANP et de GMPc et du taux plasmatique de GMPc, et une baisse des taux plasmatiques de NT-proBNP, d'aldostérone et d'endothéline-1. Le sacubitril/valsartan a également bloqué les récepteurs AT_1 comme en témoignaient l'intensification de l'activité rénine plasmatique et la hausse du taux de rénine plasmatique. Au cours de l'étude PARADIGM-HF, le sacubitril/valsartan a occasionné une baisse plus importante du taux plasmatique de NT-proBNP et une hausse plus considérable du taux plasmatique de BNP et du taux urinaire de GMPc que l'énalapril (voir 14 Études cliniques). Le BNP est un substrat de la néprilysine, mais le NT-proBNP n'en est pas un (voir 7 Mises en garde de précautions).

Dans le cadre d'une étude approfondie de l'intervalle QTc menée chez des hommes en bonne santé,

l'administration de doses uniques de 194 mg de sacubitril/206 mg de valsartan et de 583 mg de sacubitril/617 mg de valsartan n'a pas eu d'incidence sur la repolarisation cardiaque.

La bradykinine est un substrat de l'ECA et de la néprilysine. L'inhibition de ces enzymes devrait donc mener à la hausse du taux de bradykinine circulante. Il est probable que cette hausse explique la fréquence plus élevée d'œdème de Quincke observée durant l'emploi d'inhibiteurs de l'ECA et de la néprilysine.

La néprilysine n'est qu'une des nombreuses enzymes qui participent à l'élimination du peptide bêta-amyloïde (βA) du cerveau et du liquide céphalo-rachidien (LCR). L'administration de 194 mg de sacubitril/206 mg de valsartan 1 fois par jour pendant 2 semaines à des sujets sains a entraîné une augmentation plus importante de la quantité de peptides βA38 dans le LCR que celle d'un placebo, cependant, les concentrations des peptides βA40 et βA42 dans le LCR n'ont pas varié. La portée clinique de cette observation n'est pas établie (voir 16 Toxicologie non-clinique).

Les effets du sacubitril et valsartan sur les taux des peptides bêta-amyloïdes (βA) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et le tissu cérébral ont été évalués chez de jeunes macaques de Buffon (ayant entre 2 et 4 ans) qui avaient reçu 24 mg de sacubitril et 26 mg de valsartan par kg par jour durant 2 semaines. L'association sacubitril-valsartan a eu une incidence sur l'élimination des peptides βA du LCR, les taux des peptides βA40, βA42 et βA38 ayant augmenté, sans hausse correspondante de ces taux dans le cerveau. De plus, on n'a pas observé d'accumulation de peptides βA dans le cerveau de macaques de Buffon qui avaient reçu 146 mg de sacubitril et 154 mg de valsartan par kg par jour durant 39 semaines dans le cadre d'une étude de toxicologie.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 8 – Paramètres pharmacocinétiques moyens des fractions du sacubitril/valsartan et du métabolite actif après l'administration d'une dose unique de 97,2 mg de sacubitril/102,8 mg de valsartan à des sujets sains

	C_{max} (ng/ml)	$t_{½}$ (h)	ASC_{0-12} (ng*h/ml)	Cl/F (L/h)	Vz/F (L)
Sacubitril	1 919,7 ± 967,83	1,43 ± 0,64	2450,7 ± 642,53	51,07 ± 14,65	103,41 ± 46,96
Sacubitrilat	8 086,2 ± 1617,94	11,48 ± 2,55	58 339,7 ± 8224,7	-	-
Valsartan	3 969,8 ± 1 427,66	9,9 ± 5,14	22 160,3 ± 6502,9	5,44 ± 2,68	75,44 ± 50
Données exprimées sous forme de moyenne arithmétique ± écart-type.					

Légende : C_{max} = concentration plasmatique maximale; $t_{1/2}$ = demi-vie; ASC = aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps écoulé; Cl/F = clairance apparente totale du plasma après la prise orale du médicament; Vz/F = volume apparent de distribution à la phase terminale, après la prise orale du médicament.

Le comportement pharmacocinétique du sacubitril, du sacubitrilat et du valsartan semble linéaire pour les doses du sacubitril/valsartan comprises entre 50 et 400 mg (voie orale).

Absorption : Après son administration par voie orale, le sacubitril/valsartan se dissocie en sacubitril, qui est ensuite converti en sacubitrilat, et en valsartan; la concentration plasmatique maximale de ces trois

fractions est atteinte au bout de 0,5, 3 et 1,5 heures, respectivement. La biodisponibilité absolue du sacubitril et du valsartan pris par voie orale est évaluée à ≥ 60 % et 23 %, respectivement.

La biodisponibilité du valsartan est plus grande après la prise orale du sacubitril/valsartan que celle d'autres comprimés commercialisés qui renferment cette substance. Par exemple, les comprimés de sacubitril/valsartan renfermant 26, 51 et 103 mg de valsartan équivalent respectivement à d'autres comprimés commercialisés qui renferment 40, 80 et 160 mg de valsartan (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

Les taux de sacubitril, de sacubitrilat et de valsartan atteignent l'état d'équilibre après l'administration du sacubitril/valsartan 2 fois par jour durant 3 jours. À l'état d'équilibre, le sacubitril et le valsartan ne s'accumulent pas de manière notable, contrairement au sacubitrilat dont le taux est multiplié par un facteur de 1,6.

La prise du sacubitril/valsartan avec des aliments n'a pas d'incidence cliniquement notable sur l'exposition générale au sacubitril, au sacubitrilat ou au valsartan.

Distribution : Le sacubitril, le sacubitrilat et le valsartan ont une forte affinité pour les protéines plasmatiques, auxquelles ils se lient dans une proportion de 94 à 97 %. La comparaison des taux de sacubitrilat dans le plasma et le LCR indique que seule une très faible fraction (0,3 %) du sacubitrilat franchit la barrière hémato-encéphalique. Le volume apparent de distribution du sacubitril et du valsartan s'établit respectivement à 103 et 75 L en moyenne.

Biotransformation : Le sacubitril est facilement converti en sacubitrilat par des estérases, mais la biotransformation du sacubitrilat est négligeable. La biotransformation du valsartan est minime, car seulement 20 % de la dose administrée est récupérée sous forme de métabolites. Un métabolite hydroxylé a été retrouvé en faible concentration dans le plasma (< 10 % de la dose).

Élimination : Après la prise orale du sacubitril/valsartan, entre 52 et 68 % du sacubitril (principalement sous forme de sacubitrilat) et environ 13 % du valsartan et de ses métabolites sont excrétés dans les urines; entre 37 et 48 % du sacubitril (principalement sous forme de sacubitrilat) et 86 % du valsartan et de ses métabolites sont excrétés dans les fèces. La demi-vie d'élimination plasmatique ($t_{1/2}$) moyenne du sacubitril, du sacubitrilat et du valsartan est d'environ 1,4, 11,5 et 9,9 heures, respectivement.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Pédiatrie :** D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité Du sacubitril/valsartan dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées.

Étude menée en pédiatrie
Une analyse a été réalisée dans le cadre d'une étude multinationale menée à double insu avec répartition aléatoire et visant à comparer le sacubitril/valsartan à l'énalapril chez 90 enfants âgés de 6 à moins de 18 ans atteints d'insuffisance cardiaque (classes II à IV de la classification de la NYHA et de Ross) imputable à un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche (FEVG ≤ 40 %). La dose d'entretien du sacubitril/valsartan visée chez les enfants était de 3,1 mg/kg 2 fois par jour.

- Cette analyse a servi à évaluer la différence entre les groupes de sujets pour ce qui est de la variation du taux de NT-proBNP plasmatique entre le début et la 12e semaine de l'étude. Ce taux a baissé de 41 % dans le groupe sacubitril/valsartan et de 26 % dans le groupe énalapril. Cette différence n'était pas statistiquement significative, mais les baisses du taux de NT-proBNP enregistrées avec le sacubitril/valsartan et l'énalapril chez les enfants âgés de 6 à moins de 18 ans étaient voisines de celles observées chez les adultes (voir la section 14 Études cliniques).

- L'analyse pharmacocinétique populationnelle ayant porté sur les données de 54 enfants âgés de 6 à moins de 18 ans a montré que ces patients avaient été exposés au médicament de façon comparable aux adultes atteints d'insuffisance cardiaque, les différences moyennes de l'ASC à l'état d'équilibre ayant été estimées à moins de 15 % et celles de la C_{max}, à moins de 40 %.

- Les effets à long terme du sacubitril/valsartan sur le développement, la croissance ou la maturation du fonctionnement des organes et des appareils ou systèmes du corps, de même que l'efficacité à long terme de ce médicament pour atténuer la morbidité et la mortalité d'origine cardiovasculaire chez les enfants, restent à démontrer.

- L'exposition au sacubitril et au valsartan chez de jeunes animaux a respectivement été associée à des effets osseux et rénaux (voir la section 16 Toxicologie non-clinique, Toxicité juvénile).

- **Gériatrie :** L'exposition au sacubitrilat et au valsartan est plus élevée de 42 % et 30 % respectivement chez les personnes âgées que chez les sujets plus jeunes.

- **Sexe :** Le comportement pharmacocinétique du sacubitril/valsartan (sacubitril, sacubitrilat et valsartan) est comparable chez les hommes et les femmes.

- **Race :** Le comportement pharmacocinétique du sacubitril/valsartan (sacubitril, sacubitrilat et valsartan) est comparable chez les sujets de diverses races et de divers groupes ethniques (Blancs, Noirs, Asiatiques, Japonais et autres).

- **Insuffisance hépatique :** Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, l'exposition au sacubitril, au sacubitrilat et au valsartan est respectivement 1,5, 1,5 et 1,2 fois plus élevée que chez des sujets sains appariés, tandis que chez les sujets atteints d'insuffisance modérée, elle est 3,4 1,9 et 2,1 fois plus élevée. L'emploi du sacubitril/valsartan n'a pas été étudié en présence d'insuffisance hépatique grave (voir 4 Posologie et administration).

- **Insuffisance rénale :** Selon les observations, la fonction rénale est corrélée avec l'exposition générale au sacubitrilat, mais pas avec l'exposition générale au valsartan. En présence d'insuffisance rénale légère ou modérée (DGFe de 30 à 90 ml/min/1,73 m^2), l'ASC du sacubitrilat est jusqu'à 2 fois plus grande. L'ASC du sacubitrilat s'est révélée 2,7 fois plus grande en présence d'insuffisance rénale grave (DGFe < 30 ml/min/1,73 m^2).

  L'emploi du sacubitril/valsartan n'a pas été étudié chez des patients traités par dialyse. Il est peu probable que la dialyse permette d'éliminer le sacubitril/valsartan du sang, étant donné la grande affinité du sacubitrilat et du valsartan pour les protéines plasmatiques.

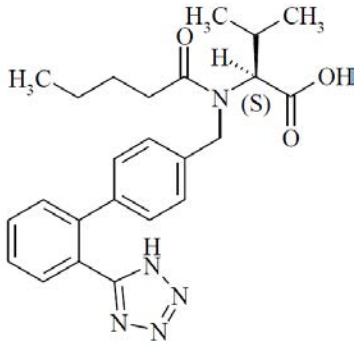
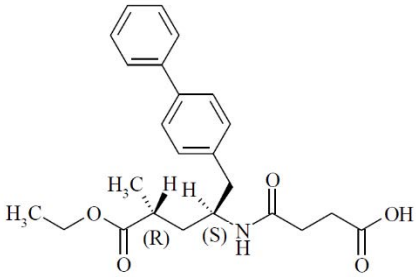
11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver de 15 °C à 30 °C et à l'abri de l'humidité.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses :	
Valsartan	Sacubitril
Noms chimiques :	
N-pentanoyl-*N*-{[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl}-L-valine	acide 4-{[(1*S*,3*R*)-1-([1,1'-biphényl]-4-ylméthyl)-4-éthoxy-3-méthyl-4-oxobutyl]amino}-4-oxobutanoïque
Formules moléculaires :	
$C_{24}H_{29}N_5O_3$	$C_{24}H_{29}NO_5$
Masses moléculaires :	
435,52	411,49
Formules développées :	
 Valsartan	 Sacubtril
Propriétés physicochimiques : **Description :**	
Blanc à blanc cassé solide. Forme amorphe.	
pKa : 3.0 (par HPLC)	Sacubitril de sodium : 5.2 (par potentiométrie)

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (ICFEr)

Tableau 9 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur l'ICFEr

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
PARADIGM-HF	• Essai multinational, randomisé, en double aveugle, contrôlé par comparateur actif (sacubitril/val-sartan vs énalapril) • Comprenait des périodes de rodage séquentielles en simple aveugle avant l'administration du traitement	**Période de rodage :** 1. Énalapril 10 mg deux fois par jour (durée médiane : 15 jours), suivi de 2. sacubitril/valsartan 48,6 mg de sacubitril / 51,4 mg de Valsartan (comprimé de 100 mg) deux fois par jour (durée médiane : 29 jours) **Traitement randomisé :** 1. Groupe sacubitril/valsartan : un comprimé contenant 97,2 mg de sacubitril / 102,8 mg de valsartan (comprimé de 200 mg) deux fois par jour. 76% ont atteint la dose cible, avec un suivi médian de 27 mois (maximum 4,3 ans) 2. Groupe énalapril : 10 mg deux fois par jour. 75 % ont atteint la dose cible Voie d'administration : Administration orale	Dépistés : 18 071 Randomisés : 8 442 • sacubitril/valsartan : 4 209 • Énalapril : 4 233	Âge moyen : 64 ans **Répartition par âge :** • 19 % ≥ 75 ans • 7 % ≥ 80 ans • < 1,5 % ≥ 85 ans	78% hommes 22% femmes

L'étude multinationale PARADIGM-HF menée à double insu avec répartition aléatoire visait à comparer

le sacubitril et valsartan à l'énalapril chez 8 442 patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque (IC) chronique symptomatique avec baisse de la fraction d'éjection (fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] ≤ 40 %; cas de classes II, III ou IV de la NYHA). Avant leur admission à l'étude, les sujets devaient avoir un taux plasmatique de peptide natriurétique de type B (BNP) ≥ 150 pg/ml ou de propeptide N-terminal du BNP (NT-proBNP) ≥ 600 pg/ml, ou encore avoir été hospitalisés en raison de l'IC au cours des 12 mois précédents et avoir un taux plasmatique de BNP ≥ 100 pg/ml ou de NT-proBNP ≥ 400 pg/ml. Les candidats devaient également prendre un IECA ou un ARA en dose équivalant à au moins 10 mg d'énalapril par jour depuis au moins 4 semaines avant la sélection et des bêtabloquants aux doses maximales tolérées.

Les candidats qui faisaient de l'hypotension symptomatique ou dont la tension artérielle systolique (TAS) était inférieure à 100 mmHg à la sélection ont été exclus. De même, les candidats qui avaient un DFGe inférieur à 30 ml/min/1,73 m^2, une kaliémie égale ou supérieure à 5,2 mmol/L ou des antécédents d'œdème de Quincke ont été exclus.

L'étude PARADIGM-HF avait pour objectif premier d'établir la supériorité du sacubitril/valsartan, qui associe le sacubitril et le valsartan par rapport à l'énalapril seul pour ce qui est de réduire le risque de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour cause d'IC (paramètre combiné).

Après l'abandon de l'IECA ou de l'ARA pris avant leur admission, les patients ont successivement pris 10 mg d'énalapril durant une période médiane de 15 jours, puis 1 comprimé de sacubitril/valsartan à 48,6 mg de sacubitril/51,4 mg de valsartan (sacubitril/valsartan à 100 mg dans cette section) 2 fois par jour, durant une période médiane de 29 jours, dans le cadre de la préparation à simple insu. Les patients qui avaient participé à la période préparatoire jusqu'au bout ont ensuite reçu 1 comprimé de sacubitril/valsartan à 97,2 mg de sacubitril/102,8 mg de valsartan (sacubitril/valsartan à 200 mg dans cette section) 2 fois par jour (n = 4 209) ou 10 mg d'énalapril 2 fois par jour (n = 4 233) à l'issue d'une répartition aléatoire à double insu. Le paramètre principal était le temps écoulé avant la survenue du premier des deux éléments du paramètre combiné (mort cardiovasculaire ou hospitalisation pour cause d'IC). Pendant le traitement à double insu, la durée médiane du suivi a été de 27 mois, et certains patients ont été traités jusqu'à 4,3 ans.

Au cours de l'étude PARADIGM-HF, 18 071 patients atteints d'IC avec basse de la FE ont participé à la sélection en vue de leur admission. Toutefois, 7534 des candidats ne remplissaient pas tous les critères d'admission : les taux seuils de NT-proBNP n'étaient pas atteints dans 62 % des cas, la kaliémie était ≥ 5,2 mmol/L dans 19 % des cas et 5,5 % des sujets avaient un DFGe < 30 ml/min/1,73 m^2.

À l'admission, 66 % des sujets étaient de race blanche, 18 % étaient asiatiques et 5 % étaient de race noire. L'âge moyen des sujets était de 64 ans; 19 % des participants avaient au moins 75 ans, 7 % avaient au moins 80 ans et moins de 1,5 % avaient au moins 85 ans; 78 % des participants à cette étude étaient de sexe masculin. À la répartition aléatoire, la population à l'étude comprenait 70 % de cas de classe II de la NYHA, 24 % de cas de classe III, et 0,7 % de cas de classe IV. La FEVG moyenne était d'environ 29 % au début de l'étude. La cause sous-jacente d'IC était une maladie coronarienne chez 60 % des patients. Le relevé des caractéristiques de départ indique que 71 % et 43 % des sujets avaient des antécédents d'hypertension et d'infarctus du myocarde respectivement, que 37 % des sujets avaient un DFGe compris entre 30 et 60 ml/min/1,73 m^2 et que 35 % des sujets étaient atteints de diabète. La plupart des patients prenaient des bêtabloquants (94 %), des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (58 %) et des diurétiques (82 %). Pratiquement tous les patients prenaient un IECA ou un ARA au début de l'étude. Certains patients portaient un défibrillateur implantable à synchronisation automatique ou un dispositif de resynchronisation cardiaque (15 %).

La posologie cible du sacubitril/valsartan, de 97,2 mg de sacubitril/102,8 mg de valsartan 2 fois par jour, a été administrée jusqu'à la fin de l'étude à 76 % des patients recevant cet agent, la dose quotidienne moyenne signalée étant de 182,2 mg de sacubitril et 192,8 mg de valsartan dans ce groupe. La posologie cible d'énalapril, de 10 mg 2 fois par jour, a été administrée jusqu'à la fin de l'étude à 75 % des patients recevant cet agent, la dose quotidienne moyenne signalée étant de 18,9 mg dans ce groupe.

À l'analyse de l'ensemble de données recueillies après la répartition aléatoire, le sacubitril/valsartan s'est révélé supérieur à l'énalapril sur les plans clinique et statistique, le risque de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour cause d'IC étant plus faible de 20 % (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,80; IC à 95 % de 0,73 à 0,87; valeur de *p* [test unilatéral] = 0,0000002) dans le groupe recevant cet agent plutôt que l'énalapril (Tableau 10). Cet effet s'est manifesté tôt et a été soutenu tout au long de l'étude (Figure 1). Les cas de mort subite ont représenté 45 % de la mortalité cardiovasculaire et ils ont été de 20 % moins nombreux dans le groupe recevant du sacubitril/valsartan plutôt que l'énalapril (RRI de 0,80; *p* = 0,008). Quant aux cas de défaillance de la pompe cardiaque, ils ont représenté 26 % de la mortalité cardiovasculaire et ont été de 21 % moins fréquents dans le groupe recevant du sacubitril/valsartan plutôt que l'énalapril (RRI de 0,79; *p* = 0,03).

En général, on a observé cette réduction du risque dans tous les sous-groupes de patients, y compris les groupes stratifiés selon l'âge, le sexe, la race, l'origine géographique, la fraction d'éjection, la fonction rénale, les antécédents de diabète ou d'hypertension, et la présence de fibrillation auriculaire.

Entre le début et le 28e mois de l'étude, la variation moyenne de la TAS s'est chiffrée à 0,7 mmHg (passant de 122,1 à 122,9 mmHg) dans le groupe recevant du sacubitril/valsartan, et à 3,1 mmHg (passant de 121,9 à 125,0 mmHg) dans le groupe recevant l'énalapril; l'écart entre les deux groupes est de 2,3 mmHg.

Tableau 10 – Résumé des paramètres clés chez les sujets atteints d'ICFEr dans l'étude PARADIGM-HF

	sacubitril/valsartan N = 4 187 n (%)	**énalapril N = 4 212 n (%)**	**Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)**	**Valeur de *p**** **
Paramètre principal combiné (mort cardiovasculaire ou première hospitalisation pour cause d'IC) *	914 (21,8)	1117 (26,5)	0,80 (de 0,73 à 0,87)	0,0000002
Mort cardiovasculaire**	558 (13,3)	693 (16,5)	0,80 (de 0,71 à 0,89)	0,00004
Première hospitalisation pour cause d'IC	537 (12,8)	658 (15,6)	0,79 (de 0,71 à 0,89)	0,00004
Hospitalisations totales pour cause d'IC #	851	1079	0,77 (0,67 à 0,89)	0,0004
Mort toutes causes	711 (17,0)	835 (19,8)	0,84 (de 0,76 à 0,93)	0,0005

** Paramètre principal : temps écoulé avant la survenue du premier des deux événements du paramètre combiné.*

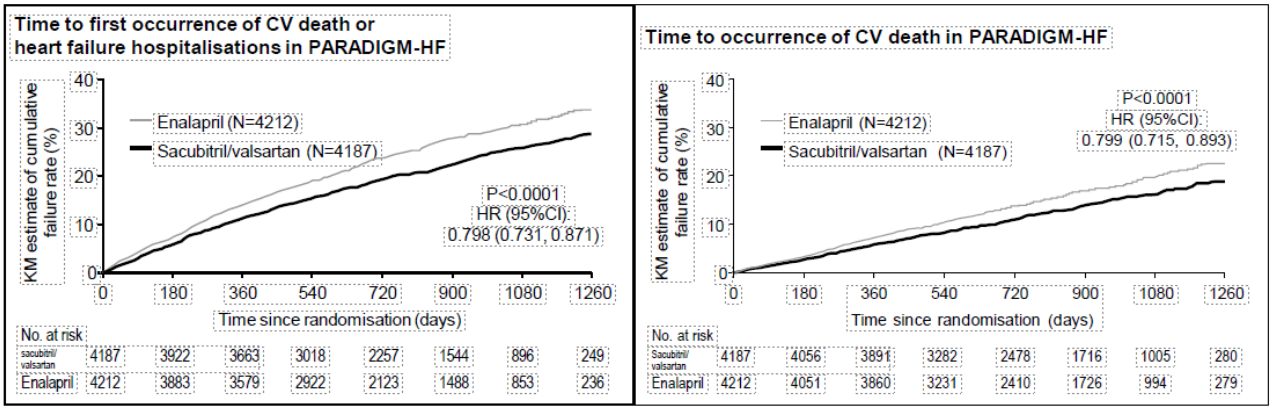
*** Mort cardiovasculaire incluant tous décès survenus avant la date limite de collecte des données, précédés ou non d'une hospitalisation*

**** Hospitalisations totales pour cause d'IC issues de l'analyse bilatérale de la valeur de* p, *les analyses des autres paramètres étant toutes unilatérales*

 # Hospitalisations totales pour cause d'IC exprimées en nombre d'événements; le rapport est donc un taux relatif.

Le temps écoulé avant la survenue du premier des deux événements du paramètre principal combiné (mort cardiovasculaire ou hospitalisation pour cause d'IC) et avant la mort cardiovasculaire seule est illustré à la Figure 1.

Figure 1. Courbes de Kaplan-Meier –paramètre principal combiné et mort cardiovasculaire seule – étude PARADIGM-HF



EN	FR
Time to first occurrence of CV death or heart failure hospitalisations in PARADIGM-HF	Temps écoulé avant la mort cardiovasculaire ou la première hospitalisation pour cause d'IC – étude PARADIGM-HF
Time to occurrence of CV death in PARADIGM-HF	Temps écoulé avant la mort cardiovasculaire – étude PARADIGM-HF
KM estimate of cumulative failure rate (%)	Taux d'échec cumulé estimatif (%) – méthode de K-M
Time since randomisation (days)	N^{bre} de jours écoulés depuis la répartition aléatoire
No. at risk	N^{bre} de sujets à risque
P<0,0001 HR (95 % CI) 0.798 (0.731, 0.871) 0.799 (0.715, 0.893)	*p* < 0,0001 RR (IC à 95 %) 0,798 (0,731 à 0,871) 0,799 (0,715 à 0,893)

Les résultats relatifs au paramètre principal (mort cardiovasculaire et hospitalisation pour cause d'IC) sont présentés au Tableau 11 suivant la valeur du taux de NT-proBNP observée à la sélection des sujets.

Tableau 11 – Comparaison entre le sacubitril/valsartan et l'énalapril : paramètre principal suivant le classement par quartile du taux de NT-proBNP à la sélection des participants à l'étude PARADIGM-HF

Classement quartile du taux de NT-proBNP (pg/ml) à la sélection	sacubitril/valsartan			énalapril			RRI entre sacubitril/valsartan et énalapril (IC à 95 %)	Valeur de *p*
	m	n	(%)	m	n	(%)		
< 886,0	1 035	118	11,4	1 048	175	16,7	0,66 (de 0,52 à 0,83)	0,3442
Entre 886,0 et 1 610,5	1 030	180	17,5	1 061	226	21,3	0,78 (de 0,64 à 0,95)	
Entre 1 610,5 et 3 228,0	1 071	248	23,2	1 016	267	26,3	0,87 (de 0,73 à 1,03)	
≥ 3 228,0	1 028	363	35,3	1 059	442	41,7	0,81 (de 0,71 à 0,93)	

m : nombre de patients à risque; n : nombre d'événements
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) issu d'un modèle de Cox, le traitement et l'origine géographique étant des facteurs fixes dans chaque sous-groupe. Valeur de p *relative aux interactions (test bilatéral) issue d'un modèle de Cox, comprenant des covariables supplémentaires de sous-groupe par traitement. Un rapport des risques < 1 favorise sacubitril/valsartan.*

On a mesuré le taux de NT-proBNP au début de l'étude PARADIGM-HF et pendant la période de traitement réparti de façon aléatoire. Au début de l'étude, la valeur médiane de ce taux s'établissait respectivement à 1 629 et à 1 593 pg/ml chez les patients qui avaient ensuite reçu le sacubitril/valsartan et l'énalapril.

Chez les patients dont on avait mesuré le taux de NT-proBNP au début de l'étude et 4 semaines après la répartition aléatoire, la valeur médiane de ce taux avait baissé de 28 % depuis le début de l'étude dans le groupe recevant le sacubitril/valsartan, passant de 1 304 pg/ml à 938 pg/ml; dans le groupe recevant l'énalapril, elle avait baissé de 5 %, passant de 1 268 pg/ml à 1203 pg/ml. De même, chez les patients dont on avait mesuré le taux de NT-proBNP 34 semaines après la répartition aléatoire, la valeur médiane de ce taux avait baissé de 30 % depuis le début de l'étude dans le groupe recevant le sacubitril/valsartan, passant de 1226 pg/ml à 859 pg/ml, tandis que dans le groupe recevant l'énalapril, elle avait baissé de 10 %, passant de 1 222 pg/ml à 1103 pg/m au cours de la même période. Le NT-proBNP – mais pas le BNP - est un biomarqueur adéquat en vue de la surveillance de la charge exercée sur la paroi myocardique et de l'évolution de l'insuffisance cardiaque chez le patient qui reçoit le sacubitril/valsartan (voir 7 Mises en garde et précautions).

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Dans le cadre d'une étude avec répartition aléatoire et permutation du traitement, étalée sur trois périodes et comportant l'administration semi-réitérée de doses uniques, on a comparé la biodisponibilité du comprimé sacubitril/valsartan commercialisé (24,3 mg de sacubitril/25,7 mg de valsartan) au comprimé de même teneur utilisé durant le développement clinique (DC) chez 81 hommes et femmes volontaires sains et à jeun. Les données issues de cette étude satisfont aux normes applicables en matière d'équivalence de la biodisponibilité entre les comprimés sacubitril/valsartan et DC à 24,3 mg de sacubitril/25,7 mg de valsartan.

Tableau 12 – Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité pour sacubitrilat

Sacubitrilat **(1 x 24,3 mg de sacubitril, pris sous forme de comprimé à 24,3 mg de sacubitril/25,7 mg de valsartan** **À partir des données saisies** **Moyenne géométrique** **Moyenne arithmétique (CV %)**				
Paramètre	**Comprimé sacubitril/valsartan**	**Comprimé DC**	**Rapport des moyennes géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (ng*h/ml)	22 000 22 800 (26,7)	22 800 23 600 (29,3)	98,85 %	De 97,63 à 100,08 %
ASC_I (ng*h/ml)	22 600 23 300 (26,6)	23 400 24 200 (29,5)	98,79 %	De 97,61 à 99,99 %
C_{max} (ng/ml)	2 120 2 180 (22,1)	2 160 2 220 (22,8)	99,71 %	De 97,35 à 102,14 %
T_{max} [§] (h)	2,32 (44,5)	2,24 (40,1)	Sans objet	Sans objet
$T_{½}$ [§] (h)	10,1 (22,7)	10,2 (25,3)	Sans objet	Sans objet

[§] Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %)

Tableau 13 – Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité pour le valsartan

Valsartan **(1 x 25,7 mg, pris sous forme de comprimé à 24,3 mg de sacubitril/25,7 mg de valsartan** **À partir des données saisies** **Moyenne géométrique** **Moyenne arithmétique (CV %)**				
Paramètre	**Comprimé sacubitril/valsartan**	**Comprimé DC**	**Rapport des moyennes géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (ng*h/ml)	6 430 6 890 (36,0)	6 630 7 130 (38,2)	95,70 %	De 90,05 à 101,45 %
ASC_I (ng*h/ml)	6 580 7 030 (35.3)	6 810 7 300 (37,6)	95,62 %	De 90,13 à 101,45 %
C_{max} (ng/ml)	1 080 1 160 (39,1)	1 100 1 190 (39,0)	95,76 %	De 89,46 à 102,50 %
T_{max} (h) [§]	1,59 (37,9)	1,55 (38,9)	Sans objet	Sans objet
$T_{½}$ [§] (h)	5,76 (31,7)	6,11 (69,9)	Sans objet	Sans objet

[§] *Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %)*

Une étude comparative de biodisponibilité de type croisé, double aveugle, balancée, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à quatre périodes, à dose unique de comprimés pelliculés 97 mg / 103 mg de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN (Pharmascience Inc.), a été effectué par rapport aux comprimés pelliculés 97 mg / 103 mg de PrENTRESTOMD (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) chez 42 sujets adultes males sains dans des conditions de jeune. Les résultats de 42 sujets qui ont été inclus dans les analyses pharmacocinétiques et statistiques sont présentés ci-dessus:

Sommaire des données comparatives de biodisponibilité

Sacubitril (1 x 97 mg de sacubitril / 103 mg de valsartan) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	% Rapport des moyennes géométriques	90% Intervalle de confiance
ASC_T (ng·h/ml)	2531,69 2612,27 (25,41)	2585,09 2670,46 (26,17)	97,8	95,6 – 100,0
ASC_I (ng·h/ml)	2587,42 2662,86 (24,49)	2618,92 2702,84 (25,77)	98,2	96,1 -100,4
C_{max} (ng/ml)	2517,30 2805,40 (46,87)	2524,80 2750,70 (40,93)	99,9	90,9 – 109,8
t_{max} [3] (h)	0,50 (0,25 – 4,00)	0,50 (0,25 – 2,00)		
$T_{½}$ [4] (h)	0,84 (44,32)	0,81 (34,92)		

[1] comprimés pelliculés de 97 mg / 103 mg pms-SACUBITRIL-VALSARTAN (sacubitril / valsartan sous forme de complexe de sodium de sacubitril/valsartan) (Pharmascience Inc.).

[2] comprimés pelliculés de 97 mg / 103 mg PrENTRESTOMD (sacubitril / valsartan sous forme de complexe de sodium hydraté de sacubitril/valsartan) (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.).

[3] Expression seulement comme la médiane (étendue).

[4] Expression seulement comme la moyenne arithmétique (CV %).

Sommaire des données comparatives de biodisponibilité

Valsartan (1 x 97 mg de sacubitril /103 mg de valsartan) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	% Rapport des moyennes géométriques	90% Intervalle de confiance
ASC_T (ng·h/ml)	27777,93 29856,55 (38,80)	29550,62 31836,77 (39,36)	93,9	88,0 – 100,1
ASC_I (ng·h/ml)	28069,97 30142,45 (38,61)	29825,78 32111,24 (39,24)	94,0	88,2 – 100,2
C_{max} (ng/ml)	4728,50 5002,60 (33,72)	5019,20 5346,20 (35,01)	94,2	88,0 – 100,8
t_{max} [3] (h)	1,67 (1,00 – 4,50)	1,67 (1,00 - 3,33)		
$T_{½}$ [4] (h)	6,89 (22,51)	7,00 (23,21)		

[1] comprimés pelliculés de 97 mg / 103 mg pms-SACUBITRIL-VALSARTAN (sacubitril / valsartan sous forme de complexe de sodium de sacubitril/valsartan) (Pharmascience Inc.).

[2] comprimés pelliculés de 97 mg / 103 mg PrENTRESTO^{MD} (sacubitril / valsartan sous forme de complexe de sodium hydraté de sacubitril/valsartan) (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.).

[3] Expression seulement comme la médiane (étendue).

[4] Expression seulement comme la moyenne arithmétique (CV %).

Une étude comparative de biodisponibilité de type croisé, double aveugle, balancée, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à quatre périodes, à dose unique de comprimés pelliculés 97 mg / 103 mg de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN (Pharmascience Inc.), a été effectué par rapport aux comprimés pelliculés 97 mg / 103 mg de PrENTRESTOMD (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) chez 42 sujets adultes males sains dans des conditions avec une alimentation riche en matières grasses et en calories. Les résultats de 41 sujets qui ont été inclus dans les analyses pharmacocinétiques et statistiques sont présentés ci-dessous:

Sommaire des données comparatives de biodisponibilité

Sacubitril (1 x 97 mg de sacubitril / 103 mg de valsartan) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	% Rapport des moyennes géométriques	90% Intervalle de confiance
ASC_T (ng·h/ml)	2850,97 2942,31 (24,88)	2878,54 2980,39 (26,39)	99,0	96,2 – 101,7
ASC_I (ng·h/ml)	2925,32 3015,66 (24,38)	3000,38 3157,73 (38,56)	99,2	95,5 – 103,1
C_{max} (ng/ml)	1457,74 1623,95 (49,03)	1541,996 1678,84 (42,46)	94,0	86,1 – 102,5
t_{max}[3] (h)	2,67 (0,33 – 12,00)	2,67 (0,67 – 5,00)		
$T_{½}$[4] (h)	1,18 (58,76)	1,80 (336,69)		

[1] comprimés pelliculés 97 mg / 103 mg de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN (sacubitril / valsartan sous forme de complexe de sodium de sacubitril/valsartan) (Pharmascience Inc.).
[2] comprimés pelliculés 97 mg / 103 mg PrENTRESTOMD (sacubitril / valsartan sous forme de complexe de sodium hydraté de sacubitril/valsartan) (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.).
[3] Expression seulement comme la médiane (étendue).
[4] Expression seulement comme la moyenne arithmétique (CV %).

Sommaire des données comparatives de biodisponibilité

Valsartan (1 x 97 mg de sacubitril / 103 mg de valsartan) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	% Rapport des moyennes géométriques	90% Intervalle de confiance
ASC_T (ng·h/ml)	23735,21 25365,1 (36,18)	23279,31 24725,9 (34,66)	101,8	97,3 – 106,4
ASC_I (ng·h/ml)	24122,34 25790,31 (36,55)	23628,33 25088,26 (34,65)	102,0	97,5 – 106,6
C_{max} (ng/ml)	3164,77 3321,37 (31,63)	3068,22 3187,03 (26,82)	102,4	97,5 – 107,5
t_{max} [3] (h)	4,50 (1,33 – 12,00)	4,50 (1,33 – 10,00)		
$T_{½}$ [4] (h)	7,15 (24,87)	7,42 (29,57)		

1

[1] comprimés pelliculés 97 mg / 103 mg de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN (sacubitril / valsartan sous forme de complexe de sodium de sacubitril/valsartan) (Pharmascience Inc.).

[2] comprimés pelliculés 97 mg / 103 mg [Pr]ENTRESTO[MD] (sacubitril / valsartan sous forme de complexe de sodium hydraté de sacubitril/valsartan) (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.).

[3] Expression seulement comme la médiane (étendue).

[4] Expression seulement comme la moyenne arithmétique (CV %).

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale : Les études non cliniques portant sur l'innocuité de l'association sacubitril-valsartan ont compris l'évaluation pharmacologique de l'innocuité, l'étude de la toxicité de doses multiples, de la génotoxicité, de la cancérogénicité et de la toxicité du produit pour la reproduction et le développement. La plupart des anomalies observées durant les études de la toxicité de doses multiples étaient réversibles et imputables à l'inhibition des récepteurs AT_1.

Génotoxicité : L'association sacubitril-valsartan n'a pas occasionné de mutation ni d'anomalie génétique ou chromosomique dans le cadre des études du pouvoir mutagène ou clastogène.

Cancérogénicité : Au cours des études menées sur des souris et des rats exposés au sacubitril et au valsartan, sacubitril et valsartan s'est révélé dépourvu de pouvoir cancérogène. Chez des souris mâles et femelles qui avaient reçu le sacubitril à raison de 1 200 mg/kg/jour, la C_{max} du sacubitrilat était respectivement 14 et 16 fois plus élevée que la C_{max} consécutive à l'administration de la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH). Chez des rats et des rates exposés au sacubitril à raison de 400 mg/kg/jour, la C_{max} du sacubitrilat était respectivement 1,7 et 3,5 fois plus élevée que la C_{max} observée à la DMRH. Les doses de valsartan étudiées (forte dose de 160 et 200 mg/kg/jour chez les souris et les rats, respectivement) étaient environ 4 et 10 plus élevées que la DMRH fondée sur l'aire corporelle (mg/m^2).
Toxicité pour la reproduction et le développement : Chez le rat, l'exposition à une dose de 73 mg de sacubitril et de 77 mg de valsartan par kg par jour n'a pas eu d'incidence sur la fertilité des géniteurs ni sur le développement des embryons en début de gestation (≤ 0,6 fois la DMRH compte tenu de l'ASC du valsartan et ≤ 0,1 fois la DMRH compte tenu de l'ASC du sacubitrilat).

L'administration de l'association sacubitril-valsartan durant l'organogenèse s'est traduite par une augmentation de la mortalité des embryons et des fœtus de rates exposées à des doses égales ou supérieures à 49 mg de sacubitril et à 51 mg de valsartan (respectivement 0,06 et 0,72 fois la DMRH de sacubitrilat et de valsartan, compte tenu de l'ASC) et de lapines exposées à des doses égales ou supérieures à 5 mg de sacubitril et à 5 mg de valsartan (respectivement 0,03 et 2,0 fois la DMRH de sacubitrilat et de valsartan, compte tenu de l'ASC). La faible fréquence d'hydrocéphalie observée chez les fœtus de lapines qui avaient reçu des doses toxiques de sacubitril/valsartan, égales ou supérieures à 5 mg sacubitril et à 5 mg de valsartan par kg par jour, indiquent que le sacubitril/valsartan est tératogène.

On a étudié le développement prénatal et postnatal de la progéniture de rates exposées à des doses de sacubitril atteignant 750 mg/kg/jour (1,0 fois la DMRH compte tenu de l'ASC du sacubitrilat) et de valsartan atteignant 600 mg/kg/jour (≤ 0,9 fois la DMRH compte tenu de l'ASC du valsartan), pour constater que l'emploi du sacubitril/valsartan durant l'organogenèse, la gestation et la lactation peut nuire au développement des ratons (poids plus faible) et à leur survie.

On a observé le passage du sacubitrilat dans le lait de rates lactantes qui avaient reçu par gavage une dose radiomarquée au carbone 14 de 15 mg de sacubitril et 15 mg de valsartan par kg. De même, le valsartan est passé dans le lait des rates après l'administration par gavage d'une seule dose de 3 mg/kg de valsartan radiomarqué au carbone 14.

Toxicité juvénile : Le sacubitril a été administré par voie orale à des ratons du 7e au 35e jour ou au 70e jour ayant suivi leur naissance (soit une période qui correspond à peu près à celle allant de la naissance à l'âge prépubertaire ou à l'âge adulte chez les humains) à raison de 400 mg/kg/jour ou plus (environ le double de l'exposition selon l'ASC au métabolite actif du sacubitril, LBQ657, et à une dose clinique de sacubitril/valsartan pour enfants de 3,1 mg/kg 2 fois par jour). Les chercheurs ont constaté une diminution du poids vif, de la longueur des os et de la masse osseuse. La baisse du poids vif s'est révélée passagère, puisqu'elle n'a été observée qu'entre le 10e et le 20e jour de vie des ratons et les effets sur la plupart des paramètres osseux se sont résorbés une fois le traitement interrompu. L'exposition consécutive à l'administration de la dose sans effet nocif observé (DSENO), soit 100 mg/kg/jour, correspondait à environ 0,5 fois l'exposition au LBQ657 selon l'ASC après administration d'une dose de 3,1 mg/kg 2 fois par jour de sacubitril/valsartan. On ignore comment les effets osseux observés chez les ratons se produisent et s'ils s'appliquent aux enfants.

Toutes les doses de valsartan administré par voie orale à des ratons du 7e au 70e jour suivant leur naissance (soit une période qui correspond à peu près à celle allant de la naissance à l'âge adulte chez les humains) ont exercé des effets nocifs persistants et irréversibles sur les reins. Selon l'ASC, l'exposition au médicament après administration de la dose la plus faible essayée, soit 1 mg/kg/jour, correspondait à environ 0,2 fois celle observée avec une dose de 3,1 mg/kg 2 fois par jour de sacubitril/valsartan. Ces effets rénaux observés chez des ratons nouveau-nés correspondent à des effets pharmacologiques théoriques exagérés qui sont observés chez des rats traités durant leurs 13 premiers jours de vie.

17 Monographies de référence

1. PrENTRESTOMD Comprimés pelliculés, 24 mg de sacubitril/26 mg de valsartan, 49 mg de sacubitril/51 mg de valsartan, 97 mg de sacubitril/103 mg de valsartan, numéro de contrôle de la présentation : 302188, Monographie de produit, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. (2026-02-26)

Renseignements sur le médicament pour le patient

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]pms-SACUBITRIL-VALSARTAN

Comprimés pelliculés de sacubitril/valsartan

Ces Renseignements sur le médicament pour le patient sont rédigés pour la personne qui prendra **pms-SACUBITRIL-VALSARTAN**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements sur le médicament pour le patient sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **pms-SACUBITRIL-VALSARTAN**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

Le valsartan ne doit pas être pris durant la grossesse. Si vous tombez enceinte pendant votre traitement par pms-SACUBITRIL-VALSARTAN, cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien le plus tôt possible.

À quoi sert pms-SACUBITRIL-VALSARTAN :

pms-SACUBITRIL-VALSARTAN est employé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chez l'adulte. On a démontré qu'il réduit :

- le risque de décès associé aux problèmes de cœur et des vaisseaux sanguins;
- le taux d'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque.

Comment fonctionne pms-SACUBITRIL-VALSARTAN :

pms-SACUBITRIL-VALSARTAN contient du sacubitril et du valsartan, deux ingrédients qui agissent en bloquant les effets d'une enzyme et d'un récepteur spécifiques dans l'organisme.

pms-SACUBITRIL-VALSARTAN contribue au traitement de l'insuffisance cardiaque :

- en provoquant le relâchement des vaisseaux sanguins, ce qui facilite le travail de pompage du cœur pour acheminer le sang dans tout l'organisme;
- en réduisant la rétention d'eau par l'organisme.

Les ingrédients de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN sont :

Ingrédients médicinaux : sacubitril et valsartan, sous forme de complexe de sel de sodium.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose de basse substitution, hypromellose, macrogol, oxyde de fer rouge, silice colloïdal, stéarate de magnésium et talc. pms-SACUBITRIL-VALSARTAN 24 mg sacubitril / 26 mg valsartan et pms-SACUBITRIL-VALSARTAN 97 mg sacubitril / 103 mg valsartan: contient également de l'oxyde de fer noir. pms-SACUBITRIL-VALSARTAN 49 mg sacubitril / 51 mg valsartan contient également de l'oxyde de fer jaune.

pms-SACUBITRIL-VALSARTAN se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés pelliculés :

24 mg de sacubitril/ 26 mg de valsartan (couleur blanc violet). Chaque comprimé contient 24 mg de sacubitril et 26 mg de valsartan (sous forme de complexe de sodium de sacubitril/valsartan).

49 mg de sacubitril/ 51 mg de valsartan (couleur jaune pâle). Chaque comprimé contient 49 mg de sacubitril et 51 mg de valsartan (sous forme de complexe de sodium de sacubitril/valsartan).

97 mg de sacubitril/ 103 mg de valsartan (couleur rose pâle). Chaque comprimé contient 97 mg de sacubitril et 103 mg de valsartan (sous forme de complexe de sodium de sacubitril/valsartan).

N'utilisez pas pms-SACUBITRIL-VALSARTAN dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au sacubitril, au valsartan ou à l'un des autres ingrédients de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN;
- vous prenez un type de médicament appelé *inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine* (ECA). **Vous devez attendre au moins 36 heures après la prise de votre dernière dose d'un inhibiteur de l'ECA avant de commencer à prendre pms-SACUBITRIL-VALSARTAN;**
- vous avez déjà eu une réaction appelée ***œdème de Quincke*** ou ***œdème angioneurotique*** (enflure du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, s'accompagnant ou non d'une difficulté à respirer) :
    - pendant que vous preniez un inhibiteur de l'ECA ou un ARA;
    - pour toute autre raison, sauf s'il s'agissait d'une réaction allergique à une piqûre d'abeille ou d'insecte ou à une morsure de serpent.

Si une telle réaction se produit, cessez immédiatement de prendre pms-SACUBITRIL-VALSARTAN et consultez votre médecin.

- vous êtes atteint d'une affection congénitale appelée *angio-œdème héréditaire*, laquelle vous expose à un risque accru de réaction allergique en raison de vos antécédents familiaux;
- vous prenez un médicament contenant de l'aliskirène (comme Rasilez) **et** êtes atteint de diabète ou de maladie rénale;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de concevoir un enfant; la prise de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN durant la grossesse peut entraîner des lésions au fœtus, voire causer sa mort;
- vous allaitez, car pms-SACUBITRIL-VALSARTAN passe dans le lait maternel;

- vous avez des symptômes d'hypotension artérielle (basse pression);
- vous avez 18 ans ou moins.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser pms-SACUBITRIL-VALSARTAN, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez une grave maladie du rein;
- vous avez une grave maladie du foie;
- vous avez déjà eu une réaction appelée *œdème de Quincke* ou *œdème angioneurotique* (enflure du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, et difficulté à respirer);
- vous faites de l'hypotension (basse pression) ou prenez d'autres médicaments qui abaissent la tension artérielle (p. ex., un diurétique [médicament qui augmente le volume des urines]);
- vous prenez un médicament qui augmente la quantité de potassium dans le sang, (p. ex., suppléments de potassium, succédanés du sel contenant du potassium, médicaments d'épargne du potassium et héparine); il se peut que votre médecin vérifie le taux de potassium dans votre sang périodiquement durant votre traitement par pms-SACUBITRIL-VALSARTAN;
- vous présentez un rétrécissement important d'une ou des deux artères rénales.

Autres mises en garde

Les personnes de race noire pourraient être prédisposées davantage à l'**œdème de Quincke** (**œdème angioneurotique**).

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec pms-SACUBITRIL-VALSARTAN :

- inhibiteurs de l'ECA (p. ex., énalapril, ramipril, lisinopril et fosinopril);
- médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle ou traiter l'insuffisance cardiaque :
    - ARA (p. ex., losartan, telmisartan, valsartan et candésartan);
    - médicaments contenant de l'aliskirène;
- médicaments appelés *statines* servant à abaisser le taux de cholestérol (p. ex., atorvastatine);
- sildénafil, un médicament utilisé pour traiter la dysfonction érectile;
- médicaments ayant pour effet d'augmenter le taux de potassium dans le sang (p. ex., suppléments de potassium, succédanés du sel contenant du potassium, diurétiques d'épargne du potassium et héparine);
- médicaments servant au traitement de l'inflammation et de la douleur :
    - anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS);
    - inhibiteurs de la COX-2 (p. ex., célécoxib);
- lithium, médicament utilisé pour traiter certaines formes de dépression, le trouble bipolaire et l'hypomanie;
- médicaments utilisés pour prévenir le rejet du greffon à la suite d'une transplantation (p. ex., cyclosporine);

- médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH ou le sida (p. ex., ritonavir);
- warfarine, médicament utilisé pour éclaircir le sang et diminuer le risque de formation d'un caillot;
- furosémide, diurétique utilisé pour augmenter le volume des urines et réduire la rétention d'eau dans l'organisme;
- metformine, médicament utilisé pour traiter le diabète.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous n'êtes pas sûr que les médicaments que vous prenez font partie de la liste ci-dessus.

Comment utiliser pms-SACUBITRIL-VALSARTAN :

Si vous suiviez auparavant un traitement par un inhibiteur de l'ECA, vous **devez** attendre au moins 36 heures après avoir pris la dernière dose de ce médicament avant de prendre pms-SACUBITRIL-VALSARTAN.

Avalez le comprimé **entier**, **SANS** le briser.

Prenez pms-SACUBITRIL-VALSARTAN :

- exactement comme vous l'a indiqué votre médecin;
- toutes les 12 heures, à peu près à la même heure chaque jour;
- avec ou sans nourriture.

Dose habituelle chez l'adulte

Dose initiale recommandée : pms-SACUBITRIL-VALSARTAN à 49 mg de sacubitril/51 mg de valsartan, deux fois par jour.

Dose quotidienne maximale : pms-SACUBITRIL-VALSARTAN à 97 mg de sacubitril/103 mg de valsartan, deux fois par jour.

Votre médecin pourrait d'abord vous prescrire pms-SACUBITRIL-VALSARTAN à 24 mg de sacubitril/26 mg de valsartan, deux fois par jour si :

- vous suiviez auparavant un traitement par un inhibiteur de l'ECA ou un ARA à faibles doses contre l'insuffisance cardiaque;
- vous avez 75 ans ou plus;
- vous faites de l'hypotension (basse pression).

Votre médecin pourrait ajuster la dose suivant votre réponse à pms-SACUBITRIL-VALSARTAN. Ne dépassez pas la dose quotidienne maximale.

Ne réduisez pas la dose et ne cessez pas de prendre pms-SACUBITRIL-VALSARTAN avant d'avoir consulté votre médecin. Sinon, votre état risque d'empirer.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous constatez votre oubli. Vous pouvez prendre la dose suivante à l'heure habituelle, mais **NE** doublez **PAS** la dose pour compenser votre oubli.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de pms-SACUBITRIL-VALSARTAN :

Lorsque vous prenez pms-SACUBITRIL-VALSARTAN, vous pourriez avoir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, dites-le à votre professionnel de la santé.

- hypotension (basse pression)
- taux excessivement élevé de potassium dans le sang (selon les résultats d'une analyse sanguine)
- trouble rénal (signe que les reins ne fonctionnent pas bien)
- toux
- étourdissements
- fatigue
- perte de conscience soudaine
- nausées (maux de cœur)
- faiblesse
- éruption cutanée
- prurit (démangeaisons)
- chute de pression lors du passage de la position assise ou couchée à la position debout
- vertiges

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Rare			
Œdème de Quincke ou œdème angioneurotique : enflure du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer			X
Réaction anaphylactique ou hypersensibilité : difficulté à respirer ou à avaler, éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, étourdissements			X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conservez les comprimés dans leur emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.
- Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption imprimée sur l'étiquette.
- Conservez de 15°C à 30 ºC.

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

Pour en savoir plus sur pms-SACUBITRIL-VALSARTAN :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) et sur le site Web du fabricant www.pharmascience.com ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-550-6060.

Le présent feuillet a été rédigé par Pharmascience inc.

Date d'autorisation : 2026-09-29