

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Neparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Neparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Neparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Neparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 24,3 mg σακουμπιτρίλης και 25,7 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμπιτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

Neparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 48,6 mg σακουμπιτρίλης και 51,4 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμπιτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

Neparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των περιέχει 97,2 mg σακουμπιτρίλης και 102,8 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμπιτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Neparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Βιολετί-λευκό, οβάλ, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένες ακμές, μη χαραγμένο, με τυπωμένο το «NVR» στη μία όψη και το «LZ» στην άλλη όψη. Οι κατα προσέγγιση διαστάσεις του δισκίου είναι 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υποκίτρινο, οβάλ, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένες ακμές, μη χαραγμένο, με τυπωμένο το «NVR» στη μία όψη και το «L1» στην άλλη όψη. Οι κατα προσέγγιση διαστάσεις του δισκίου είναι 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοικτό ροζ, οβάλ, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένες ακμές, μη χαραγμένο, με τυπωμένο το «NVR» στη μία όψη και το «L11» στην άλλη όψη. Οι κατα προσέγγιση διαστάσεις του δισκίου είναι 15,1 mm x 6,0 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Καρδιακή ανεπάρκεια ενηλίκων

Το Neparvis ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς για την θεραπεία της συμπτωματικής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Παιδιατρική καρδιακή ανεπάρκεια

Το Neparvis ενδείκνυται σε παιδιά κι εφήβους ηλικίας ενός έτους ή μεγαλύτερα για τη θεραπεία της συμπτωματικής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

##### Γενικές εκτιμήσεις

Το Neparvis δεν πρέπει να συγχορηγείται με αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ΜΕΑ) ή άλλο ανταγωνιστή του υποδοχέα της αγγιοτενσίνης II (ARB). Λόγω του δυνητικού κινδύνου εμφάνισης αγγειοοιδήματος κατά την ταυτόχρονη χρήση με αναστολέα ΜΕΑ, η χορήγηση δεν πρέπει να ξεκινάει για τουλάχιστον 36 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολέα ΜΕΑ (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

Η βαλσαρτάνη που περιέχεται στο Neparvis είναι περισσότερο βιοδιαθέσιμη από την βαλσαρτάνη σε άλλα σκευάσματα που κυκλοφορούν σε δισκία (βλ. παράγραφο 5.2).

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Neparvis, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει την επόμενη δόση στην προγραμματισμένη ώρα.

##### Καρδιακή ανεπάρκεια ενηλίκων

Η συνιστώμενη αρχική δόση του Neparvis είναι ένα δισκίο των 49 mg/51 mg δύο φορές την ημέρα, εκτός από τις περιπτώσεις που περιγράφονται παρακάτω. Η δόση θα πρέπει να διπλασιάζεται κάθε 2-4 εβδομάδες έως ότου να επιτευχθεί η επιθυμητή δόση των 97 mg/103 mg δύο φορές την ημέρα, ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς (βλ. παράγραφο 5.1).

Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν ζητήματα ανοχής (συστολική αρτηριακή πίεση [SBP]  $\leq$ 95 mmHg, συμπτωματική υπόταση, υπερκαλιαιμία, νεφρική δυσλειτουργία), συνιστάται προσαρμογή των συγχορηγούμενων φαρμάκων, προσωρινή καθοδική τιτλοποίηση ή διακοπή του Neparvis (βλ. παράγραφο 4.4).

Στην μελέτη PARADIGM-HF, το Neparvis χορηγήθηκε σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες καρδιακής ανεπάρκειας, στην θέση ενός αναστολέα ΜΕΑ ή άλλου ARB (βλ. παράγραφο 5.1). Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αναστολέα ΜΕΑ ή ARB ή λαμβάνουν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε χαμηλές δόσεις, συνεπώς για αυτούς τους ασθενείς συνιστάται αρχική δόση 24 mg/26 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα και αργή τιτλοποίηση δόσης (να διπλασιάζεται κάθε 3-4 εβδομάδες) (βλ. 'TITRATION' στην παράγραφο 5.1).

Η θεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με επίπεδα καλίου στον ορό  $>$ 5,4 mmol/l ή με SBP  $<$ 100 mmHg (βλ. παράγραφο 4.4). Η αρχική δόση των 24 mg/26 mg δύο φορές την ημέρα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με SBP  $\geq$ 100 έως 110 mmHg.

### Παιδιατρική καρδιακή ανεπάρκεια

Ο Πίνακας 1 δείχνει τη συνιστώμενη δόση για τους παιδιατρικούς ασθενείς. Η συνιστώμενη δόση πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα δύο φορές την ημέρα. Η δόση πρέπει να αυξάνεται κάθε 2-4 εβδομάδες έως ότου να επιτευχθεί η επιθυμητή δόση στόχος ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Neparvis δεν είναι κατάλληλα για παιδιά που ζυγίζουν λογότερο από 40 kg. Τα κοκκία Neparvis είναι διαθέσιμα για αυτούς τους ασθενείς.

**Πίνακας 1 Συνιστώμενη δόση τιτλοδότησης**

Βάρος ασθενούς	Να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως			
	Μισή αρχική δόση*	Αρχική δόση	Ενδιάμεση δόση	Επιθυμητή δόση στόχος
Παιδιατρικοί ασθενείς κάτω από 40 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	1,6 mg/kg <sup>#</sup>	2,3 mg/kg <sup>#</sup>	3,1 mg/kg <sup>#</sup>
Παιδιατρικοί ασθενείς τουλάχιστον 40 kg, λιγότερο από 50 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Παιδιατρικοί ασθενείς τουλάχιστον 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

\*Η μισή αρχική δόση συνιστάται σε ασθενείς που δεν λάμβαναν αναστολέα ΜΕΑ ή ARB ή λάμβαναν χαμηλές δόσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, ασθενείς που έχουν νεφρική δυσλειτουργία (Estimated Glomerular Filtration Rate [eGFR] <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) και ασθενείς που έχουν μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βλ. ειδικούς πληθυσμούς).

\*0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg και 3,1 mg/kg αναφέρονται στο συνδυασμό ποσότητας σακουμπιτρίλης και βαλσαρτάνης και πρέπει να δίνονται χρησιμοποιώντας κοκκία.

Σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αναστολέα ΜΕΑ ή ARB ή λαμβάνουν χαμηλές δόσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, συνιστάται η μισή αρχική δόση. Για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν από 40 kg μέχρι λιγότερα από 50 kg, συνιστάται αρχική δόση 0,8 mg/kg δύο φορές την ημέρα (ως κοκκία). Μετά την έναρξη, η δόση πρέπει να αυξάνεται στη συνήθη αρχική δόση ακολουθώντας τη συνιστώμενη δόση τιτλοδότησης στον Πίνακα 1 και να προσαρμόζεται κάθε 3-4 εβδομάδες.

Για παράδειγμα, ένας παιδιατρικός ασθενής που ζυγίζει 25 kg ο οποίος προηγουμένως δεν λάμβανε κάποιον αναστολέα ΜΕΑ θα πρέπει να αρχίζει με τη μισή συνήθη αρχική δόση, η οποία αντιστοιχεί σε 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) δύο φορές ημερησίως, ως κοκκία. Μετά από στρογγυλοποίηση στον κοντινότερο αριθμό ολόκληρων καψακίων, αυτή αντιστοιχεί σε 2 καψάκια των 6 mg/6 mg σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης δύο φορές ημερησίως.

Η θεραπεία δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με επίπεδα καλίου ορού >5,3 mmol/l ή με SBP <5<sup>ο</sup> εκατοστημόριου για την ηλικία του ασθενούς. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν προβλήματα ανεκτικότητας (SBP <5<sup>ο</sup> εκατοστημόριου για την ηλικία του ασθενούς, συμπτωματική υπόταση, υπερκαλιαιμία, νεφρική δυσλειτουργία), συνιστάται προσαρμογή των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, προσωρινή μείωση-τιτλοδότησης ή διακοπή του Neparvis (βλ. παράγραφο 4.4).

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Ηλικιωμένοι

Η δόση πρέπει να είναι σύμφωνη με την νεφρική λειτουργία στους ηλικιωμένους ασθενείς.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια eGFR 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> νεφρική δυσλειτουργία.

Η μισή αρχική δόση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Καθώς η εμπειρία είναι πολύ περιορισμένη στις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παράγραφο 5.1) το Neparvis θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και συνιστάται η μισή αρχική δόση. Σε παιδιατρικούς ασθενείς ζυγίζουν από 40 kg μέχρι λιγότερα από 50 kg, συνιστάται η αρχική δόση των 0,8 mg/kg δύο φορές ημερησίως (λαμβάνομενης ως κοκκία). Μετά την έναρξη, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται μετά την τιτλοποίηση της συνιστώμενης δόσης κάθε 2-4 εβδομάδες.

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς στο τελικό στάδιο νεφρικής ασθένειας και η χρήση του Neparvis δεν συνιστάται.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κατά τη χορήγηση του Neparvis σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh).

Η εμπειρία από κλινικές μελέτες είναι περιορισμένη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh) ή με ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)/ αλανίνη αμινοτρανσφεράση (ALT) επίπεδα περισσότερο από διπλάσια του μέγιστου επιπέδου του φυσιολογικού εύρους. Το Neparvis θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς και η μισή αρχική δόση συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2). Σε παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν από 40 kg έως λιγότερα από 50 kg, συνιστάται η αρχική δόση των 0,8 mg/kg δύο φορές ημερησίως (να λαμβάνεται ως κοκκία). Μετά την έναρξη, η δόση πρέπει να αυξάνεται μετά την τιτλοποίηση της συνιστώμενης δόσης κάθε 2-4 εβδομάδες.

Το Neparvis αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Neparvis σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Neparvis μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με ένα ποτήρι νερό. Δεν συνιστάται η διάσπαση ή η σύνθλιψη των δισκίων.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς MEA (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Το Neparvis δεν πρέπει να χορηγείται για 36 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς MEA.
- Γνωστό ιστορικό αγγειοοιδήματος που σχετίζεται με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα MEA ή θεραπεία ARB (βλ. παράγραφο 4.4).
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθητικό αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση και χολόσταση (βλ. παράγραφο 4.2).
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

- Ο συνδυασμός σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης με αναστολέα ΜΕΑ αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης αγγειοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.3). Η χορήγηση σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης δεν πρέπει να ξεκινάει για 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης της θεραπείας με αναστολέα ΜΕΑ. Εάν η θεραπεία με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη διακοπεί, η θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ δεν πρέπει να ξεκινήσει για 36 ώρες μετά την τελευταία δόση σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.5).
- Ο συνδυασμός σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης με άμεσους αναστολείς της ρενίνης όπως η αλισκιρένη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5). Ο συνδυασμός σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).
- Το Neparvis περιέχει βαλσαρτάνη και ως εκ τούτου δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει ARB (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

##### Υπόταση

Η θεραπεία δεν πρέπει να αρχίσει μέχρι το SBP να είναι  $\geq 100$  mmHg για τους ενήλικες ασθενείς ή  $\geq 5^\circ$  εκατοστημόριο SBP για την ηλικία του παιδιατρικού πληθυσμού. Οι ασθενείς με SBP κάτω από αυτές τις τιμές δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Περιπτώσεις συμπτωματικής υπότασης έχουν αναφερθεί σε ενήλικες ασθενείς που χορηγήθηκε σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών (βλ. παράγραφο 4.8), ειδικά σε ασθενείς  $\geq 65$  ετών, ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ασθενείς με μειωμένο SBP (<112 mmHg). Κατά την έναρξη της θεραπείας ή κατά την διάρκεια τιτλοποίησης της δόσης της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης, η πίεση του αίματος θα πρέπει να παρακολουθείται συστηματικά. Σε περίπτωση εμφάνισης υπότασης, συνιστάται προσωρινή καθοδική τιτλοδότηση ή διακοπή της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. παράγραφο 4.2). Θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης των διουρητικών, των συγχορηγούμενων αντιυπερτασικών και η θεραπεία των υπόλοιπων αιτιών της υπότασης (π.χ., υποογκαιμία). Συμπτωματική υπόταση είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί εάν ο ασθενής παρουσιάζει υποογκαιμία, π.χ., από θεραπεία με διουρητικά, δίαιτα περιορισμένη σε αλάτι, διάρροια ή έμετο. Η υπονατρίαμια και/ή η υποογκαιμία θα πρέπει να διορθώνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη, ωστόσο, μία τέτοια διορθωτική ενέργεια θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι του κινδύνου εμφάνισης υπερφόρτωσης του όγκου.

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει πάντα να περιλαμβάνει την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία υπάρχει περισσότερος κίνδυνος να εμφανισθεί υπόταση (βλ. παράγραφο 4.2). Η κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένη (εκτιμώμενος GFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) και αυτοί οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υπότασης (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς στο τελικό στάδιο νεφρικής ασθένειας και η σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη δεν συνιστάται.

##### Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας

Η χρήση σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω με την αφυδάτωση ή την παράλληλη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμακευτικών προϊόντων (ΜΣΑΦ) (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η καθοδική τιτλοποίηση σε ασθενείς που αναπτύσσουν κλινικά σημαντική μείωση της νεφρικής λειτουργίας.

## Υπερκαλιαιμία

Η θεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με επίπεδα καλίου του ορού >5,4 mmol/l σε ενήλικες ασθενείς και >5,3 mmol/l σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η χρήση σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, ωστόσο υποκαλιαιμία μπορεί επίσης να εμφανισθεί (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου του ορού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως νεφρική δυσλειτουργία, σακχαρώδη διαβήτη ή υποαλδοστερονισμό ή σε ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο ή με αλατοκορτικοειδής ανταγωνιστές (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν κλινικά σημαντική υπερκαλιαιμία συνιστάται η προσαρμογή των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, ή προσωρινή καθοδική τιτλοποίηση ή διακοπή του Neparvis. Αν τα επίπεδα του καλίου του ορού είναι >5,4 mmol/l η διακοπή θα πρέπει να εξετασθεί.

## Αγγειοοίδημα

Αγγειοοίδημα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη. Σε περίπτωση εμφάνισης αγγειοοιδήματος, η σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να παρέχεται κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση έως την πλήρη και μόνιμη υποχώρηση των σημείων και συμπτωμάτων. Δεν πρέπει να χορηγηθεί εκ νέου. Σε περιπτώσεις επιβεβαιωμένου αγγειοοιδήματος όπου το οίδημα περιορίζεται στο πρόσωπο και τα χείλη, υπήρξε γενικώς αποκατάσταση του προβλήματος χωρίς αγωγή, παρόλο που η χορήγηση αντιισταμινικών έχει φανεί χρήσιμη στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Το σχετιζόμενο με οίδημα του λάρυγγα αγγειοοίδημα μπορεί να αποβεί θανατηφόρο. Όπου υπάρχει συμμετοχή της γλώσσας, της επιγλωττίδας ή του λάρυγγα με πιθανότητα πρόκλησης απόφραξης των αεραγωγών, θα πρέπει να χορηγείται αμέσως κατάλληλη θεραπεία, π.χ., χορήγηση διαλύματος αδρεναλίνης 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) και/ή να εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα για τη διασφάλιση ανοικτών αεραγωγών.

Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αγγειοοιδήματος δεν μελετήθηκαν. Καθώς ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος, συνιστάται προσοχή όταν η σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς. Η σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό αγγειοοιδήματος σχετιζόμενο με προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς MEA ή θεραπεία με ARB ή κληρονομικό ή ιδιοπαθητικό αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι μαύροι ασθενείς έχουν αυξημένη προδιάθεση στην ανάπτυξη αγγειοοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.8).

## Ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας

Η σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ουρίας στο αίμα και κρεατινίνης στον ορό σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη ή μονόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με στένωση νεφρικής αρτηρίας και συνιστάται παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας.

## Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας IV κατά New York Heart Association (NYHA)

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας IV κατά NYHA λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε αυτό τον πληθυσμό.

## B-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP)

Το BNP δεν είναι κατάλληλος βιοδείκτης της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη επειδή είναι υπόστρωμα νεπριλυσίνης (βλ. παράγραφο 5.1)

## Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η εμπειρία από κλινικές μελέτες είναι περιορισμένη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh) ή με AST/ALT επίπεδα περισσότερο από διπλάσια του μέγιστου επιπέδου του φυσιολογικού εύρους. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή όταν χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2). Η σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 4.3).

## Ψυχιατρικές διαταραχές

Ψυχιατρικά συμβάντα όπως ψευδαισθήσεις, παράνοια και διαταραχές του ύπνου, στο πλαίσιο ψυχωτικών συμβάντων, έχουν συσχετιστεί με τη χρήση της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει τέτοια συμβάντα, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη.

## Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 97 mg/103 mg δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Αλληλεπιδράσεις που οδηγούν σε αντένδειξη

#### *Αναστολείς MEA*

Η ταυτόχρονη χρήση της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης με αναστολείς MEA αντενδείκνυται, καθώς η ταυτόχρονη αναστολή της νεπριλυσίνης (NEP) και του MEA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος. Η χορήγηση της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης δεν πρέπει να ξεκινάει για 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης της θεραπείας με αναστολέα MEA. Η θεραπεία με αναστολέα MEA δεν πρέπει να ξεκινάει για 36 ώρες μετά την τελευταία δόση της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

#### *Αλισκιρένη*

Η ταυτόχρονη χρήση της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παράγραφο 4.3). Η συγχορήγηση της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης με άμεσους αναστολείς της ρενίνης όπως η αλισκιρένη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Ο συνδυασμός της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης με αλισκιρένη ενδεχομένως να σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως υπόταση, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

### Αλληλεπιδράσεις που έχουν ως αποτέλεσμα να μην συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση

Η σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη περιέχει βαλσαρτάνη και ως εκ τούτου δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει ARB (βλ. παράγραφο 4.4).



## Αλληλεπιδράσεις που χρειάζονται πρόληψη

### ΟΑΤΡΙΒ1 και ΟΑΤΡΙΒ3 υποστρώματα π.χ. στατίνες

Δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η σακουμπιτρίλη αναστέλλει τους μεταφορείς ΟΑΤΡΙΒ1 και ΟΑΤΡΙΒ3. Επομένως, το Neparvis μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση των υποστρωμάτων των ΟΑΤΡΙΒ1 και ΟΑΤΡΙΒ3 όπως οι στατίνες. Η συγχορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης αύξησε την  $C_{max}$  της ατορβαστατίνης και των μεταβολιτών της έως και 2 φορές και την AUC έως και 1,3 φορές. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με στατίνες. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση κατά την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης και Neparvis.

### Σιλδεναφίλη ή άλλος αναστολέας PDE-5

Η συγχορήγηση μιας δόσης σιλδεναφίλης και σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε σταθερή δόση σε ασθενείς με υπέρταση συσχέτιστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τη χορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης μεμονωμένα. Επομένως, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την έναρξη της σιλδεναφίλης ή άλλου αναστολέα PDE-5 σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη.

### Κάλιο

Η ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (τριαμερένη, αμιλορίδη), ανταγωνιστών μεταλλοκορτικοειδών (π.χ., σπιρονολακτόνη, επλερενόνη), συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλους παράγοντες (όπως η ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις των επιπέδων του καλίου στον ορό και σε αυξήσεις των επιπέδων της κρεατινίνης στον ορό. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου στον ορό εάν η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη συγχορηγείται με αυτούς τους παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4).

### Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2)

Στους ηλικιωμένους ασθενείς, τους ασθενείς με υποογκαιμία (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά) ή στους ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, η ταυτόχρονη χρήση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Επομένως, συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη ή την τροποποίηση της θεραπείας σε ασθενείς που χορηγείται η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και ταυτόχρονα λαμβάνουν ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.4).

### Λίθιο

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του ΜΕΑ ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II συμπεριλαμβανομένων των secubitritil/βαλσαρτάνης. Ως εκ τούτου, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται. Εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό. Εάν χρησιμοποιείται και διουρητικό, ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας λόγω του λιθίου μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω.

### Φουροσεμίδα

Η συγχορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με φουροσεμίδα δεν είχε καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης αλλά υπήρξε μείωση στην  $C_{max}$  και AUC της φουροσεμίδης κατά 50% και 28% αντίστοιχα. Παρόλο που δεν υπήρξε καμία σχετική μεταβολή του όγκου των ούρων, η απέκκριση του νατρίου μειώθηκε μετά από 4 ώρες και 24 ώρες συγχορήγησης. Η μέση ημερήσια δόση της φουροσεμίδης ήταν αμετάβλητη από την έναρξη μέχρι τη λήξη της μελέτης PARADIGM-HF στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη.

#### Νιτρικά, π.χ. νιτρογλυκερίνη

Δεν υπήρχε καμία αλληλεπίδραση μεταξύ της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης και της ενδοφλέβιας χορήγησης της νιτρογλυκερίνης σε σχέση με την μείωση της αρτηριακής πίεσης. Συγχορήγηση της νιτρογλυκερίνης και της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σχετίστηκε με μια διαφορά θεραπείας 5 bpm στον καρδιακό ρυθμό σε σύγκριση με τη χορήγηση της νιτρογλυκερίνης μόνο. Παρόμοια επίδραση στον καρδιακό ρυθμό μπορεί να παρουσιασθεί όταν η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη συγχορηγείται με υπογλώσσια, στοματική ή διαδερμική χρήση νιτρικών. Γενικά δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας.

#### OATP και MRP2 μεταφορείς

Ο ενεργός μεταβολίτης της σακουμπιτρίλης (LBQ657) και της βαλσαρτάνης είναι υποστρώματα των OATP1B1, OATP1B3, OAT1 και OAT3. Η βαλσαρτάνη είναι επίσης υπόστρωμα του MRP2. Επομένως, η συγχορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με αναστολείς των OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (π.χ., ριφαμπικίνη, κυκλοσπορίνη), OAT1 (π.χ., τενοφοβίρη, σιδοφοβίρη) ή του MRP2 (π.χ., ριτοναβίρη) μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση του LBQ657 ή τη βαλσαρτάνη. Η κατάλληλη προσοχή θα πρέπει να δίδεται κατά την έναρξη ή την ολοκλήρωση ταυτόχρονης θεραπείας με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα.

Η συγχορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με την μετοφορμίνη μείωσε 23% τις  $C_{max}$  και AUC της μετοφορμίνης. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη. Ως εκ τούτου, η κλινική κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται κατά την έναρξη της θεραπείας με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε ασθενείς που λαμβάνουν μετοφορμίνη.

#### Μη σημαντική αλληλεπίδραση

Μη κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση παρατηρήθηκε κατά τη συγχορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με διγοξίνη, βαρφαρίνη, υδροχλωροθειαζίδη, αμιλοδιπίνη, ομεπραζόλη, καρβεδιλόλη ή με το συνδυασμό λεβονοργεστρέλης/αιθινυλοιστραδιόλης.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Η χρήση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης δεν συνιστάται κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης και αντενδείκνυται κατά την διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Βαλσαρτάνη

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν είναι τεκμηριωμένες. Όμως μια μικρή αύξηση ρίσκου δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Καθώς δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά στοιχεία του κινδύνου με ARBs, υπάρχει το ενδεχόμενο να επικρατεί ένας παρόμοιος κίνδυνος και σε αυτή την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων. Εκτός εάν θεωρείται αναγκαία η θεραπεία με ARB, οι ασθενείς με προγραμματισμένη κύηση θα πρέπει να μεταφερθούν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν αναγνωρισμένο προφίλ ασφάλειας σε χρήση κατά την διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωσθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ARBs θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και, αν είναι απαραίτητο, εναλλακτική θεραπεία θα πρέπει να χορηγηθεί. Η έκθεση σε θεραπεία ARB κατά την διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης κρανίου) και βρεφική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία).

Αν υπάρχει έκθεση σε ARBs από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται έλεγχος με υπερηχογράφημα της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ARBs θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παράγραφο 4.3).

### Σακουμπιτρίλη

Δεν υπάρχουν στοιχεία από την χρήση της σακουμπιτρίλης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

### Σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη

Δεν υπάρχουν στοιχεία από την χρήση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

### Θηλασμός

Είναι άγνωστο το κατά πόσο η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Τα συστατικά του Nerasvis, σακουμπιτρίλη και βαλσαρτάνη, απεκκρίθηκαν στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω του πιθανού κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη, δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Θα πρέπει να λαμβάνεται απόφαση σχετικά με την αποχή από το θηλασμό ή τη διακοπή του Nerasvis κατά τη διάρκεια του θηλασμού, λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης για τη μητέρα.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης στη γονιμότητα του ανθρώπου. Δεν καταδείχθηκε δυσλειτουργία στις μελέτες γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί μερικές φορές να εμφανιστεί ζάλη ή κόπωση.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ενήλικες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη ήταν υπόταση (17,6%), υπερκαλιαιμία (11,6%) και νεφρική δυσλειτουργία (10,1%) (βλ. παράγραφο 4.4). Αγγειοοίδημα αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη (0,5%) (βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών).

## Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου έχουν καταταχθεί ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και στην συνέχεια σύμφωνα στην συχνότητα, με τις συχνότερες να αναφέρονται πρώτες, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/10.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Προτιμώμενος όρος	Κατηγορία συχνότητας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπερκαλιαιμία*	Πολύ συχνές
	Υποκαλιαιμία	Συχνές
	Υπογλυκαιμία	Συχνές
	Υπονατριάιμία	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Ψευδαισθήσεις**	Σπάνιες
	Διαταραχές του ύπνου	Σπάνιες
	Παράνοια	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Συχνές
	Κεφαλαλγία	Συχνές
	Συγκοπή	Συχνές
	Ζάλη θέσης	Όχι συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Τλιγγος	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση*	Πολύ συχνές
	Ορθοστατική υπόταση	Συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βήχας	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Συχνές
	Ναυτία	Συχνές
	Γαστρίτιδα	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός	Όχι συχνές
	Εξάνθημα	Όχι συχνές
	Αγγειοοίδημα*	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρική δυσλειτουργία*	Πολύ συχνές
	Νεφρική ανεπάρκεια (νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια)	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Συχνές
	Εξασθένηση	Συχνές

\*Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

\*\*Συμπεριλαμβανομένων των ακουστικών και οπτικών ψευδαισθήσεων

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

### Αγγειοοίδημα

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα. Στην μελέτη PARADIGM-HF, το αγγειοοίδημα σημειώθηκε στο 0,5% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη, σε σύγκριση με το 0,2% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εναλαπρίλη. Μεγαλύτερα ποσοστά αγγειοοιδήματος παρουσιάστηκαν σε μαύρους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη (2,4%) και εναλαπρίλης (0,5%) (βλ. παράγραφο 4.4).

### Υπερκαλιαιμία κάλιο ορού

Στην μελέτη PARADIGM-HF, επίπεδα  $>5,4$  mmol/l υπερκαλιαιμίας και κάλιου ορού έχουν αναφερθεί στο 11,6% και 19,7% των ασθενών που έλαβαν σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και 14,0% και 21,1% των ασθενών που έλαβαν εναλαπρίλη, αντίστοιχα.

### Πίεση Αίματος

Στην μελέτη PARADIGM-HF, υπόταση και κλινικά χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση ( $<90$  mmHg και μείωση από την γραμμή αναφοράς  $>20$  mmHg) αναφέρθηκαν σε 17,6% και 4,76% των ασθενών που έλαβαν σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε σύγκριση με 11,9% και 2,67% των ασθενών που έλαβαν εναλαπρίλη, αντίστοιχα.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Στην μελέτη PARADIGM-HF, η νεφρική δυσλειτουργία έχει αναφερθεί σε 10,1% των ασθενών που έλαβαν σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και 11,5% των ασθενών που έλαβαν εναλαπρίλη.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Στην μελέτη PANORAMA-HF, η ασφάλεια της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία, 52 εβδομάδων μελέτη 375 παιδιατρικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (HF) ηλικίας από 1 μηνός έως  $<18$  ετών σε σύγκριση με την εναλαπρίλη. Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 1 μηνός έως  $<18$  ετών που έλαβαν θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες ασθενείς. Τα δεδομένα ασφαλείας σε ασθενείς από 1 μηνός έως  $<1$  έτους ήταν περιορισμένα.

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ή μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία στον άνθρωπο. Σε υγιείς ενήλικες εθελοντές μελετήθηκαν μία εφάπαξ δόση των 583 mg σακουμπιτρίλης/617 mg βαλσαρτάνης και πολλαπλές δόσεις των 437 mg σακουμπιτρίλης/463 mg βαλσαρτάνης (14 ημέρες) και ήταν καλά ανεκτές.

Η υπόταση αποτελεί το πιο πιθανό σύμπτωμα υπερδοσολογίας λόγω της δράσης μείωσης της αρτηριακής πίεσης της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνη. Θα πρέπει να παρέχεται συμπτωματική θεραπεία.

Το φαρμακευτικό προϊόν είναι απίθανο να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση λόγω της υψηλής σύνδεσης του με πρωτεΐνες (βλ. παράγραφο 5.2).

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARBs), άλλοι συνδυασμοί, κωδικός ATC: C09DX04

#### Μηχανισμός δράσης

Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη διαθέτει τον μηχανισμό δράσης του αναστολέα της νεπριλυσίνης και των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης αναστέλλοντας ταυτόχρονα τη νεπριλυσίνη (ουδέτερη ενδοπεπτιδάση, NEP) μέσω του LBQ657, τον ενεργό μεταβολίτη του προφαρμάκου σακουμπιτρίλης και τον υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II τύπου-1 (AT1) μέσω της βαλσαρτάνης. Τα συμπληρωματικά καρδιαγγειακά οφέλη της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οφείλονται στην ενίσχυση των πεπτιδίων που αποικοδομούνται από τη νεπριλυσίνη, όπως τα νατριουρητικά πεπτιδία (NP), από το LBQ657 και την ταυτόχρονη αναστολή των επιδράσεων της αγγειοτενσίνης II από τη βαλσαρτάνη. Τα NP ασκούν τις δράσεις τους με την ενεργοποίηση των συνδεδεμένων στη μεμβράνη υποδοχέων που είναι συζευγμένοι με γουανυλικές κυκλάσες, οδηγώντας σε αυξημένες συγκεντρώσεις το δεύτερου αγγελιοφόρου, της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP), η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει στην αγγειοδιαστολή, τη νατριούρηση και τη διούρηση, την αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της νεφρικής αιματικής ροής, την αναστολή της απελευθέρωσης ρενίνης και αλδοστερόνης, τη μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας, καθώς και τις αντι-υπερτροφικές και αντι-ινώδεις επιδράσεις.

Η βαλσαρτάνη αναστέλλει τις βλαβερές καρδιαγγειακές και νεφρικές επιδράσεις της αγγειοτενσίνης II μέσω του εκλεκτικού αποκλεισμού του υποδοχέα AT1 και αναστέλλει επίσης την εξαρτώμενη από την αγγειοτενσίνη II απελευθέρωση της αλδοστερόνης. Αυτό αποτρέπει την παρατεταμένη ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης οδηγεί σε αγγειοσυστολή, κατακράτηση νατρίου από τους νεφρούς και κατακράτηση υγρών, ενεργοποίηση της κυτταρικής ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού και επακόλουθη δυσπροσαρμοστική καρδιαγγειακή αναδιαμόρφωση.

## Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η φαρμακοδυναμική επίδραση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης αξιολογήθηκε μετά από χορήγηση εφάπαξ και πολλαπλών δόσεων σε υγιή άτομα και ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και είναι σε συμφωνία με την ταυτόχρονη αναστολή της νεπριλυσίνης και τον αποκλεισμό του RAAS. Σε μία ελεγχόμενη με βαλσαρτάνη μελέτη διάρκειας 7 ημερών σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF), η χορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης οδήγησε σε αρχική αύξηση της νατριούρησης, αύξηση της cGMP στα ούρα και μειωμένα επίπεδα του μέσου περιφερειακού προ-κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, MR-proANP) και του αμινοτελικού άκρου του πρόδρομου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (N-terminal prohormone brain natriuretic peptide, NT-proBNP) σε σύγκριση με τη βαλσαρτάνη. Σε μία μελέτη διάρκειας 21 ημερών σε ασθενείς με HFrEF, η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη αύξησε σημαντικά το ANP και τη cGMP στα ούρα και τη cGMP στο πλάσμα και μείωσε το NT-proBNP, την αλδοστερόνη και την ενδοθελίνη-1 στο πλάσμα σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα. Ο AT1 υποδοχέας έχει επίσης αποκλειστεί όπως αποδεικνύεται από την αυξημένη δράση της ρενίνης στο πλάσμα και τις συγκεντρώσεις της ρενίνης στο πλάσμα. Στη μελέτη PARADIGM-HF η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη μείωσε το NT-proBNP στο πλάσμα και αύξησε το BNP στο πλάσμα και τη cGMP στα ούρα σε σύγκριση με την εναλαπρίλη. Στην μελέτη PANORAMA-HF, μια μείωση στο NT-proBNP παρατηρήθηκε στις εβδομάδες 4 και 12 για τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη (40,2% και 49,8%) και για την εναλαπρίλη (18,0% και 44,9%) σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα. Τα επίπεδα NT-proBNP συνέχισαν να μειώνονται κατά τη διάρκεια της μελέτης με μείωση 65,1% για τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και 61,6% για την εναλαπρίλη την εβδομάδα 52 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα. Το BNP δεν αποτελεί κατάλληλο βιολογικό δείκτη για την παρακολούθηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που αντιμετωπίζονται με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη επειδή είναι υπόστρωμα της νεπριλυσίνης (βλ. παράγραφο 4.4). Το NT-proBNP δεν είναι υπόστρωμα της νεπριλυσίνης και ως εκ τούτου αποτελεί ένα πιο κατάλληλο βιολογικό δείκτη.

Σε μία ενδελεχή κλινική μελέτη του QTc σε υγιείς άνδρες εθελοντές, οι εφάπαξ δόσεις των σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνης 194 mg σακουμπιτρίλη/206 mg βαλσαρτάνη και 583 mg σακουμπιτρίλη/617 mg βαλσαρτάνη δεν είχαν καμία επίδραση στην καρδιακή επαναπόλωση.

Η νεπριλυσίνη είναι ένα από τα πολλά ένζυμα που συμμετέχουν στην κάθαρση του β-αμυλοειδούς (Αβ) από τον εγκέφαλο και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Η άπαξ ημερησίως χορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης 194 mg σακουμπιτρίλης/206 mg βαλσαρτάνη για δύο εβδομάδες σε υγιείς εθελοντές συσχετίστηκε με αύξηση του Αβ1-38 στο ENY σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν σημειώθηκαν μεταβολές των συγκεντρώσεων των Αβ1-40 και 1-42 στο ENY. Η κλινική σημαντικότητα αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 5.3).

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Οι δυνάμεις 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg και 97 mg/103 mg αναφέρονται σε ορισμένα δημοσιεύματα ως 50, 100 ή 200 mg.

### PARADIGM-HF

Η PARADIGM-HF, η πιλοτική φάσης 3 μελέτη, ήταν μία πολυεθνική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη 8.442 ασθενών στην οποία συγκρίθηκε τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη με την εναλαπρίλη. Και τα δύο φάρμακα χορηγήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, κατηγορίας II-IV κατά NYHA και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας [LVEF]  $\leq 40\%$ , τροποποιήθηκε αργότερα σε  $\leq 35\%$ ) επιπρόσθετα σε άλλη θεραπεία για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός θανάτου καρδιαγγειακής (KA) αιτιολογίας ή νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (KA). Οι ασθενείς με SBP <100 mmHg, σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αποκλείστηκαν κατά τη διαλογή και ως εκ τούτου δεν μελετήθηκαν.

Πριν από τη συμμετοχή στη μελέτη οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με καλά καθιερωμένη θεραπευτική φροντίδα που περιελάμβανε αναστολείς ΜΕΑ/ARB (>99%), βήτα αποκλειστές (94%), ανταγωνιστές μεταλλοκορτικοειδών (58%) και διουρητικά (82%). Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 27 μήνες και οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν για έως 4,3 έτη.

Οι ασθενείς έπρεπε να διακόψουν την υπάρχουσα θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ ή με ARB και να ενταχθούν σε μία διαδοχική, μονά τυφλή προκαταρκτική περίοδο κατά τη διάρκεια της οποίας έλαβαν θεραπεία με εναλαπρίλη 10 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα, ακολουθούμενη από μία μονά τυφλή θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη 100 mg χορηγούμενο δύο φορές την ημέρα, η δόση του οποίου αυξήθηκε σε 200 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.8 για διακοπή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου). Εν συνεχεία, τυχαιοποιήθηκαν στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης, κατά τη διάρκεια της οποίας έλαβαν σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη 200 mg ή εναλαπρίλη 10 mg δύο φορές την ημέρα [σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη (n=4,209), εναλαπρίλη (n=4,233)].

Η μέση ηλικία του πληθυσμού που μελετήθηκε ήταν 64 έτη και το 19% ήταν ηλικίας 75 ετών ή άνω. Κατά την τυχαιοποίηση το 70% των ασθενών ήταν κατηγορίας II κατά NYHA, το 24% ήταν κατηγορίας III και το 0,7% ήταν κατηγορίας IV. Το μέσο LVEF ήταν 29% και 963 (11,4%) ασθενείς με αρχικό LVEF >35% και ≤40%.

Στην ομάδα της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης το 76% των ασθενών παρέμειναν στην επιθυμητή δόση των 200 mg δύο φορές την ημέρα κατά την ολοκλήρωση της μελέτης (μέση ημερήσια δόση 375 mg). Στην ομάδα της εναλαπρίλης το 75% των ασθενών παρέμειναν στην επιθυμητή δόση των 10 mg δύο φορές την ημέρα κατά την ολοκλήρωση της μελέτης (μέση ημερήσια δόση 18,9 mg).

Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη ήταν ανώτερη από την εναλαπρίλη, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή νοσηλείων λόγω καρδιακής ανεπάρκειας κατά 21,8% σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν 26,5% εναλαπρίλη. Η μείωση του απόλυτου κινδύνου ήταν 4,7% συνολικά για τον θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, 3,1% για θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας μόνο και 2,8% για νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μόνο. Η μείωση του σχετικού κινδύνου ήταν 20% έναντι της εναλαπρίλης (βλ. Πίνακα 3). Η επίδραση αυτή παρατηρήθηκε χωρίς και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (βλ. Εικόνα 1). Και τα δυο στοιχεία συνέλαβαν στην μείωση του κινδύνου. Ο αιφνίδιος θάνατος αντιστοιχούσε στο 45% των θανάτων καρδιαγγειακής αιτιολογίας και μειώθηκε κατά 20% στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με εναλαπρίλη (hazard ratio [HR] 0,80, p=0,0082). Η ανεπάρκεια της αντλίας αντιστοιχούσε στο 26% των θανάτων καρδιαγγειακής αιτιολογίας και μειώθηκε κατά 21% στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με εναλαπρίλη (HR 0,79, p=0,0338).

Αυτή η μείωση του κινδύνου παρατηρήθηκε σταθερά σε όλες τις υποομάδες συμπεριλαμβανομένων των εξής: φύλο, ηλικία, φυλή, γεωγραφική περιοχή, κατηγορία (II/III) κατά NYHA, κλάσμα εξώθησης, νεφρική λειτουργία, ιστορικό διαβήτη ή υπέρτασης, προηγούμενη θεραπεία για την αντιμετώπιση καρδιακής ανεπάρκειας και κολπική μαρμαρυγή.

Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη βελτίωσε την επιβίωση με σημαντική μείωση στη θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά 2,8% (σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη 17%, εναλαπρίλη 19,8%). Η μείωση του σχετικού κινδύνου ήταν 16% σε σύγκριση με την εναλαπρίλη (βλ. Πίνακα 3).



**Πίνακας 3 Επίδραση της θεραπείας για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο, τις συνιστώσες τους και τη θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά την διάμεση παρακολούθηση των 27 μηνών**

	Σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη N=4.187 <sup>#</sup> n (%)	Εναλαπρίλη N=4.212 <sup>#</sup> n (%)	Αναλογία κινδύνου (95% CI)	Σχετική μείωση κινδύνου	τιμή p ***
Κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας και νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας*	914 (21,83)	1.117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
<b>Επιμέρους συνιστώσες του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου</b>					
Θάνατος ΚΑ αιτιολογίας**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Πρώτη νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
<b>Δευτερεύον καταληκτικό σημείο</b>					
Θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

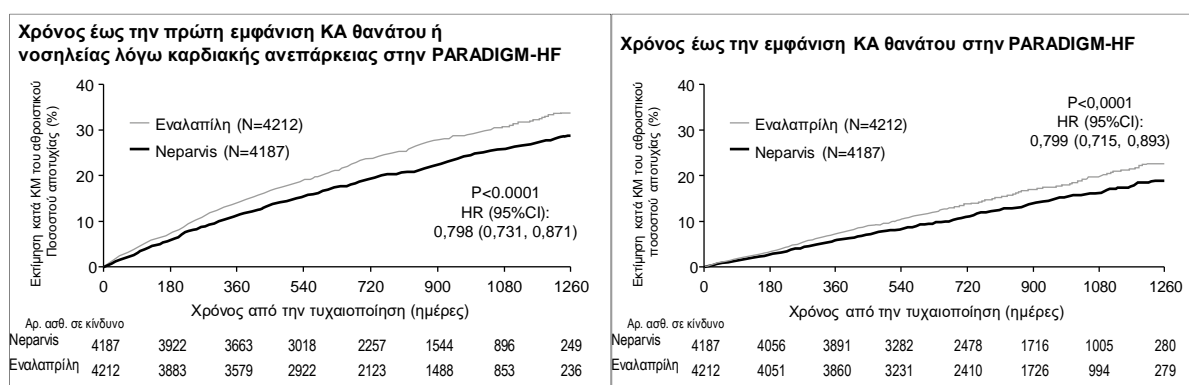
\*Το κύριο καταληκτικό σημείο ορίστηκε ως ο χρόνος εμφάνισης του πρώτου θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας..

\*\*Ο θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας συμπεριλαμβάνει όλους τους ασθενείς που κατέληξαν έως την ημερομηνία περικοπής ανεξάρτητα από προηγούμενη νοσηλεία.

\*\*\*Μονόπλευρη τιμή p

<sup>#</sup> Ομάδα πλήρους ανάλυσης

**Εικόνα 1 Καμπύλες Kaplan-Meier για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο και τη συνιστώσα που είναι ο θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας**



### *TITRATION*

Η TITRATION ήταν μία μελέτη ασφάλειας και ανοχής διάρκειας 12 εβδομάδων που διεξήχθη σε 538 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορία II–IV κατά NYHA) και συστολική δυσλειτουργία (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας  $\leq 35\%$ ) οι οποίοι ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με αναστολέα MEA ή με θεραπεία ARB ή λάμβαναν διάφορες δόσεις αναστολέων MEA ή ARB πριν από την ένταξη στη μελέτη. Οι ασθενείς έλαβαν αρχική δόση σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης των 50 mg δύο φορές την ημέρα η οποία τιτλοποιήθηκε προς τα επάνω σε 100 mg δύο φορές την ημέρα και εν συνεχεία έλαβαν την επιθυμητή δόση των 200 mg δύο φορές την ημέρα, με δοσολογικό σχήμα 3 ή 6 εβδομάδων.

Περισσότεροι ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα MEA ή ARB ή λάμβαναν θεραπεία χαμηλής δόσης (που ισοδυναμεί με <10 mg εναλαπρίλη/ημέρα) πέτυχαν και διατήρησαν τη σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη 200 mg μετά από τιτλοποίηση της δόσης σε διάστημα 6 εβδομάδων (84,8%) έναντι των 3 εβδομάδων (73,6%). Συνολικά, το 76% των ασθενών πέτυχαν και διατήρησαν την επιθυμητή δόση σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης 200 mg δύο φορές την ημέρα χωρίς καμία διακοπή ή τιτλοποίηση της δόσης προς τα κάτω για διάστημα 12 εβδομάδων.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *PANORAMA-HF*

Η PANORAMA-HF, μια μελέτη φάσης 3, ήταν μια πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη σύγκρισης της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνη και εναλαπρίλης σε 375 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 1 μηνός έως <18 ετών με καρδιακή ανεπάρκεια λόγω συστηματικής συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (LVEF  $\leq 45\%$  ή κλασματική σύμπτυξη  $\leq 22,5\%$ ). Ο πρωταρχικός στόχος ήταν να προσδιοριστεί εάν η σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη ήταν ανώτερο της εναλαπρίλης σε παιδιατρικούς HF ασθενείς σε μια θεραπεία διάρκειας 52-εβδομάδων με βάση ένα συνολικό καταληκτικό σημείο κατάταξης. Το αρχικό καταληκτικό σημείο της παγκόσμιας κατάταξης προέκυψε από την κατάταξη των ασθενών (από το χειρότερο έως το καλύτερο αποτέλεσμα) με βάση κλινικά συμβάντα όπως ο θάνατος, η έναρξη της μηχανικής υποστήριξης ζωής, καταχώρηση για επείγουσα μεταμόσχευση καρδιάς, επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας, μετρήσεις λειτουργικής ικανότητας (βαθμολογίες NYHA/ROSS), και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας που αναφέρθηκαν από ασθενή (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Ασθενείς με συστηματική δεξιά κοιλία ή μονή κοιλία και ασθενείς με περιοριστική ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η δόση στόχος συντήρησης της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνη ήταν 2,3 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 1 μηνός έως <1 έτους και 3,1 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς ηλικίας από 1 έτους έως <18 ετών με μέγιστη δόση 200 mg δύο φορές ημερησίως. Η δόση στόχος συντήρησης για την εναλαπρίλη ήταν 0,15 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 1 μηνός έως <1 έτους και 0,2 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς ηλικίας από 1 έτους έως <18 ετών με μέγιστη δόση 10 mg δύο φορές ημερησίως.

Στη μελέτη 9 ασθενείς ήταν ηλικίας από 1 μηνός έως <1 έτους, 61 ασθενείς ήταν ηλικίας από 1 έτους έως <2 ετών, 85 ασθενείς ήταν ηλικίας από 2 έως <6 ετών και 220 ασθενείς ήταν ηλικίας από 6 έως <18 ετών. Κατά την έναρξη, 15,7% των ασθενών ήταν NYHA/ROSS κατηγορίας I, 69,3% ήταν κατηγορίας II, 14,4% ήταν κατηγορίας III και 0,5% ήταν κατηγορίας IV. Το μέσο LVEF ήταν 32%. Οι πιο κοινές υποκείμενες αιτίες της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν οι σχετιζόμενες με την καρδιομυοπάθεια (63,5%). Πριν τη συμμετοχή στη μελέτη, οι ασθενείς λάμβαναν πιο συχνά αναστολείς ACE/ARBs (93%), β-αποκλειστές (70%), ανταγωνιστές αλδοστερόνης (70%), και διουρητικά (84%).

Οι Πιθανότητες Mann-Whitney του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου της παγκόσμιας κατάταξης ήταν 0,907 (95% CI 0,72, 1,14), αριθμητικά υπέρ της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. Πίνακα 4). Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και η εναλαπρίλη έδειξαν συγκρίσιμες κλινικά σχετικές βελτιώσεις στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της κατηγορίας NYHA/ROSS και στη μεταβολή της βαθμολογίας PGIS σε σύγκριση με την έναρξη. Την εβδομάδα 52, οι μεταβολές της λειτουργικής κατηγορίας NYHA/ROSS από την έναρξη ήταν: βελτιωμένες στο 37,7% και 34,0%, αμετάβλητες στο 50,6% και 56,6%, χειρότερες στο 11,7% και 9,4% των ασθενών για τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και την εναλαπρίλη αντίστοιχα. Παρόμοια, οι μεταβολές στη βαθμολογία PGIS από την έναρξη ήταν: βελτιωμένες στο 35,5% και 34,8%, αμετάβλητες στο 48,0% και 47,5%, χειρότερες στο 16,5% και 17,7% των ασθενών για τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και την εναλαπρίλη αντίστοιχα. Το NT-proBNP μειώθηκε σημαντικά από τα αρχικά επίπεδα και στις δύο ομάδες θεραπείας. Το μέγεθος της μείωσης του NT-proBNP με το Neraγvis ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια στο PARADIGM-HF. Επειδή η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη βελτίωσε τα αποτελέσματα και μείωσε το NT-proBNP στο PARADIGM-HF, οι μειώσεις του NT-proBNP σε συνδυασμό με τις συμπτωματικές και λειτουργικές βελτιώσεις από τα αρχικά επίπεδα που παρατηρήθηκαν στο PANORAMA-HF θεωρήθηκαν εύλογη βάση για την εξαγωγή κλινικών οφελών σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Υπήρχαν πολύ λίγοι ασθενείς ηλικίας κάτω του 1 έτους για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

**Πίνακας 4 Επίδραση της θεραπείας για το πρωτεόν τελικό σημείο παγκόσμιας κατάταξης στο PANORAMA-HF**

	<b>Σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη N=187</b>	<b>Εναλαπρίλη N=188</b>	<b>Επίδραση θεραπείας</b>
<b>Πρωτεόν τελικό σημείο παγκόσμιας κατάταξης</b>	Πιθανότητα ευνοϊκής έκβασης (%)*	Πιθανότητα ευνοϊκής έκβασης (%)*	Πιθανότητες** (95% CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

\*Η πιθανότητα ευνοϊκής έκβασης ή η πιθανότητα Mann-Whitney (MWP) της λαμβανόμενης θεραπείας υπολογίστηκε με βάση το ποσοστό των νικών στις συγκρίσεις κατά ζεύγη της συνολικής βαθμολογίας κατάταξης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη έναντι των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εναλαπρίλη (κάθε υψηλότερη βαθμολογία υπολογίζεται ως μία νίκη και κάθε ίση βαθμολογία υπολογίζεται ως μισή νίκη).

\*\* Οι πιθανότητες Mann Whitney υπολογίστηκαν ως οι υπολογιζόμενες (MWP) για την εναλαπρίλη διαιρούμενες με τις υπολογιζόμενες MWP για τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη, με απόδοση <1 υπέρ της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης και >1 υπέρ της εναλαπρίλης.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η βαλσαρτάνη που περιέχεται στη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη είναι περισσότερο βιοδιαθέσιμη από την βαλσαρτάνη σε άλλα σκευάσματα που κυκλοφορούν σε δισκία. Τα 26 mg, 51 mg και 103 mg βαλσαρτάνης που περιέχεται στη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη είναι ισοδύναμα με τα αντίστοιχα 40 mg, 80 mg και 160 mg βαλσαρτάνης που περιέχεται σε άλλα σκευάσματα που κυκλοφορούν σε δισκία.

### Ενήλικες

#### Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση, η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη διασπάται σε βαλσαρτάνη και το προφάρμακο σακουμπιτρίλης. Η σακουμπιτρίλη μεταβολίζεται περαιτέρω στον ενεργό μεταβολίτη LBQ657. Αυτά επιτυγχάνουν μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε 2 ώρες, 1 ώρα και 2 ώρες, αντίστοιχα. Η από στόματος απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της σακουμπιτρίλης και της βαλσαρτάνης εκτιμάται ότι είναι περισσότερη από 60% και 23%, αντίστοιχα.

Μετά από δύο φορές την ημέρα χορήγηση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης, τα επίπεδα σταθερής κατάστασης της σακουμπιτρίλης, του LBQ657 και της βαλσαρτάνης επιτυγχάνονται σε τρεις ημέρες. Σε σταθερή κατάσταση, η σακουμπιτρίλη και η βαλσαρτάνη δεν συσσωρεύονται σημαντικά, ενώ το LBQ657 συσσωρεύεται κατά 1,6 φορές. Η χορήγηση με τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στις συστηματικές εκθέσεις σακουμπιτρίλης, LBQ657 και βαλσαρτάνης. Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

#### Κατανομή

Η σακουμπιτρίλη, το LBQ657 και η βαλσαρτάνη συνδέεται σε μεγάλο ποσοστό με πρωτεΐνες του πλάσματος (94-97%). Με βάση τη σύγκριση των εκθέσεων στο πλάσμα και στο ENY, το LBQ657 διαπερνάει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε περιορισμένο βαθμό (0,28%). Ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής της βαλσαρτάνης και της σακουμπιτρίλης ήταν 75 λίτρα έως 103 λίτρα, αντίστοιχα.

#### Βιομετασχηματισμός

Η σακουμπιτρίλη μετατρέπεται άμεσα σε LBQ657 από τις καρβοξυλεστεράσες 1β και 1γ. Το LBQ657 δεν μεταβολίζεται περαιτέρω σε σημαντικό βαθμό. Η βαλσαρτάνη μεταβολίζεται ελάχιστα, καθώς μόνο το 20% της δόσης ανακτάται ως μεταβολίτες. Στο πλάσμα έχει αναγνωριστεί ένας υδροξυλικός μεταβολίτης της βαλσαρτάνης σε χαμηλές συγκεντρώσεις (<10%).

Καθώς ο μεσολαβούμενος από ένζυμα του CYP450 μεταβολισμός της σακουμπιτρίλης και της βαλσαρτάνης είναι ελάχιστος, η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα ένζυμα του CYP450 δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική.

Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* υποδεικνύουν ότι η πιθανότητα φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο CYP 450 είναι χαμηλή δεδομένου ότι υφίσταται περιορισμένος μεταβολισμός της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης μέσω των ενζύμων CYP450. Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη δεν επάγει ούτε αναστέλλει τα ένζυμα του CYP450.

#### Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση, το 52-68% της σακουμπιτρίλης (κυρίως ως LBQ657) και περίπου το 13% της βαλσαρτάνης και των μεταβολιτών απεκκρίνονται στα ούρα. Το 37-48% της σακουμπιτρίλης (κυρίως ως LBQ657) και το 86% της βαλσαρτάνης και των μεταβολιτών απεκκρίνονται στα κόπρανα.

Η σακουμπιτρίλη, το LBQ657 και η βαλσαρτάνη αποβάλλονται από το πλάσμα με μέση ημίσεια ζωής αποβολής ( $T_{1/2}$ ) περίπου τις 1,43 ώρες, τις 11,48 ώρες και τις 9,90 ώρες, αντίστοιχα.

#### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της σακουμπιτρίλης, του LBQ657 και της βαλσαρτάνης ήταν σχεδόν γραμμική σε ένα εύρος δοσολογίας της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης από 24 mg σακουμπιτρίλης/26 mg βαλσαρτάνης σε 97 mg σακουμπιτρίλης/103 mg βαλσαρτάνης.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η έκθεση στο LBQ657 και τη βαλσαρτάνη αυξάνεται στους ασθενείς άνω των 65 χρόνων κατά 42% και 30%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με νεότερα άτομα.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Παρατηρήθηκε συσχετισμός μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της συστηματικής έκθεσης στο LBQ657 σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και της έκθεσης στη βαλσαρτάνη σε ασθενείς με σοβαρά νεφρική δυσλειτουργία. Η έκθεση του LBQ657 σε ασθενείς με μέτρια ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ήταν 1,4 έως και 2,2 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τους ασθενείς ήπιας νεφρικής δυσλειτουργίας ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), η μεγαλύτερη ομάδα ασθενών που έλαβαν μέρος στην μελέτη PARADIGM-HF. Η έκθεση στην βαλσαρτάνη ήταν παρόμοια στους ασθενείς μέτριας και σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με τους ασθενείς ήπιας νεφρικής δυσλειτουργίας. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διύλιση. Ωστόσο, το LBQ657 και η βαλσαρτάνη συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες πλάσματος και, επομένως, είναι απίθανη η αποτελεσματική αφαίρεση με διύλιση.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, οι εκθέσεις της σακουμιπριλίνης αυξήθηκαν κατά 1,5 και 3,4 φορές, του LBQ657 κατά 1,5 και 1,9 φορές και της βαλσαρτάνης κατά 1,2 και 2,1 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους αντίστοιχους υγιείς εθελοντές. Όμως, σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, οι εκθέσεις στις ελεύθερες συγκεντρώσεις του LBQ657 αυξήθηκε κατά 1,47 και 3,08 φορές, αντίστοιχα και οι εκθέσεις στις ελεύθερες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης αυξήθηκαν αντιστίχως κατά 1,09 και 2,20 φορές, σε σύγκριση με παρόμοια υγιή άτομα. Η σακουμιπριλίνη/βαλσαρτάνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

### Επίδραση του φύλου

Η φαρμακοκινητική της σακουμιπριλίνης/βαλσαρτάνης (σακουμιπριλίνη, LBQ657 και βαλσαρτάνη) είναι παρόμοια μεταξύ ανδρών και γυναικών.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της σακουμιπριλίνης/βαλσαρτάνης αξιολογήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ηλικίας από 1 μηνός έως <1 έτους και από 1 έτους έως <18 ετών και έδειξε ότι το φαρμακοκινητικό προφίλ της σακουμιπριλίνης/βαλσαρτάνης σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς είναι παρόμοιο.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα (μελέτες στα συστατικά σακουμιπριλίνη και βαλσαρτάνη και/ή σακουμιπριλίνη/βαλσαρτάνη) δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και γονιμότητας.

### Γονιμότητα, αναπαραγωγή και ανάπτυξη

Η θεραπεία με σακουμιπριλίνη/βαλσαρτάνη κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης οδήγησε σε αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα σε αρουραίους σε δόσεις  $\geq 49 \text{ mg}$  σακουμιπριλίνης/51 mg βαλσαρτάνης/kg/ημέρα ( $\leq 0,72$  φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο [MRHD] με βάση την AUC) και σε κουνέλια σε δόσεις  $\geq 4,9 \text{ mg}$  σακουμιπριλίνης/5,1 mg βαλσαρτάνης/kg/ημέρα (2 φορές και 0,03 φορές τη MRHD με βάση την AUC της βαλσαρτάνης και του LBQ657, αντίστοιχα). Είναι τερατογόνο με βάση τη χαμηλή επίπτωση υδροκέφαλου στο έμβρυο, που σχετίζεται με τοξικές δόσεις για τη μητέρα, η οποία παρατηρήθηκε σε κουνέλια σε δόση σακουμιπριλίνης/βαλσαρτάνης  $\geq 4,9 \text{ mg}$  σακουμιπριλίνης/5,1 mg βαλσαρτάνης/kg/ημέρα. Καρδιαγγειακές ανωμαλίες (κυρίως καρδιομεγαλία) παρατηρήθηκαν σε εμβρυϊκά κουνέλια σε μη τοξική δόση για την μητέρα (1,46 mg σακουμιπριλίνης/1,54 mg valsartan/kg/day). Μια μικρή αύξηση σε δύο εμβρυϊκές σκελετικές μεταβολές (παραμορφωμένο στερνίδιο, στερνίδιο διμερούς οστεοποίησης) παρατηρήθηκαν σε κουνέλια με δόση της σακουμιπριλίνης/βαλσαρτάνης 4,9 mg σακουμιπριλίνης/5,1 mg βαλσαρτάνης/kg/ημέρα. Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις της σακουμιπριλίνης/βαλσαρτάνης στο έμβρυο οφείλονται στην ανταγωνιστική δράση στους υποδοχείς της αγγειοτενσίνης (βλ. παράγραφο 4.6).

Η θεραπεία με σακουμπιτρίλη κατά την διάρκεια οργανογένεσης είχε ως αποτέλεσμα την εμβρυϊκή θνησιμότητα και εμβρυϊκή τοξικότητα (μειωμένο σωματικό βάρος εμβρύου και σκελετικές δυσμορφίες) σε κουνέλια με τοξικές δόσεις για την μητέρα (500 mg/kg/ημέρα, 5,7 φορές το MRHD με βάση την AUC του LBQ657). Μια ελάχιστη καθυστέρηση γενικά στην οστεοποίηση παρατηρήθηκε σε δόσεις >50 mg/kg/ημέρα. Η διαπίστωση αυτή δεν θεωρείται δυσμενής. Δεν υπήρχαν ενδείξεις εμβρυϊκής τοξικότητας και τερατογένεσης σε κουνέλια που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη. Το εμβρυϊκό επίπεδο όπου δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες επιδράσεις (NOAEL) για τη σακουμπιτρίλη ήταν το ελάχιστο 750 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και 200 mg/kg/ημέρα σε κουνέλια (2,2 φορές το MRHD με βάση την AUC του LBQ657).

Μελέτες προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους που διεξήχθησαν με τη σακουμπιτρίλη σε υψηλές δόσεις έως και 750 mg/kg/ημέρα (2,2 φορές τη MRHD με βάση την AUC) και τη βαλσαρτάνη σε δόσεις έως και 600 mg/kg/ημέρα (0,86 φορές τη MRHD με βάση την AUC) υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, της κύησης και του θηλασμού μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη και την επιβίωση του νεογνού.

#### Λοιπά προκλινικά ευρήματα

##### Σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη

Οι επιδράσεις της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης στις συγκεντρώσεις του β-αμυλοειδούς στο ENY και στον εγκεφαλικό ιστό αξιολογήθηκαν σε νεαρούς (ηλικίας 2-4 ετών) πιθήκους cynomolgus που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη (24 mg σακουμπιτρίλης/26 mg βαλσαρτάνης /kg/ημέρα) για δύο εβδομάδες. Σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε μείωση στην κάθαρση του Αβ στο ENY σε πιθήκους cynomolgus, αυξάνοντας τα επίπεδα των Αβ1-40, 1-42 και 1-38 στο ENY. Δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη αύξηση των επιπέδων του Αβ στον εγκέφαλο. Αυξήσεις των Αβ1-40 και 1-42 στο ENY δεν παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη διάρκειας δύο εβδομάδων σε υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 5.1). Επιπλέον, σε μία τοξικολογική μελέτη σε πιθήκους cynomolgus που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη στα 146 mg σακουμπιτρίλης/154 mg βαλσαρτάνης /kg/ημέρα για 39 εβδομάδες, δεν παρατηρήθηκε ένδειξη για αμυλοειδείς πλάκες στον εγκέφαλο. Το περιεχόμενο αμυλοειδούς, ωστόσο, δεν αξιολογήθηκε ποσοτικά σε αυτή τη μελέτη.

##### Σακουμπιτρίλη

Σε νεαρούς αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με σακουμπιτρίλη (7 έως 70 ημέρες μετά την γέννηση), παρατηρήθηκε μείωση στην ανάπτυξη της οστικής μάζας σε σχέση με την ηλικία και την οστική επιμήκυνση περίπου στο διπλάσιο της έκθεσης AUC στον ενεργό μεταβολίτη της σακουμπιτρίλης, LBQ657, με βάση την παιδιατρική κλινική δόση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης των 3,1 mg/kg δύο φορές ημερησίως. Ο μηχανισμός αυτών των ευρημάτων σε νεαρούς αρουραίους, και κατά συνέπεια, η συνάφεια με τον ανθρώπινο παιδιατρικό πληθυσμό είναι άγνωστος. Σε μελέτη με ενήλικες αρουραίους παρατηρήθηκε μόνο μία ελάχιστη παροδική ανασταλτική επίδραση στην οστική πυκνότητα, αλλά όχι σε άλλες παραμέτρους σχετικές με την ανάπτυξη των οστών, υποδεικνύοντας ότι δεν παρουσιάστηκε σχετική επίδραση της σακουμπιτρίλης στα οστά ενήλικων αρουραίων υπό κανονικές συνθήκες. Επομένως, δεν μπορεί να αποκλειστεί η ήπια παροδική παρέμβαση της σακουμπιτρίλης με τη πρόωμη φάση της επούλωσης του κατάγματος σε ενήλικες. Κλινικά δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς (μελέτη PANORAMA-HF) δεν έδειξαν στοιχεία ότι η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη έχει επίδραση στο σωματικό βάρος, το ύψος, την περίμετρο της κεφαλής και το ποσοστό καταγμάτων. Η οστική πυκνότητα δεν μετρήθηκε στη μελέτη. Ωστόσο, τα μακροχρόνια παιδιατρικά δεδομένα για την ανάπτυξη (οστών) και τα ποσοστά καταγμάτων δεν είναι διαθέσιμα.

### Βαλσαρτάνη

Σε νεαρούς αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη (7 έως 70 ημέρες μετά την γέννηση), χαμηλές δόσεις του 1 mg/kg/ημέρα προκάλεσε επίμονες μη αναστρέψιμες μεταβολές των νεφρών που συμπεριλαμβάνουν σωληνοειδή νεφροπάθεια (μερικές φορές συνοδεύεται από νέκρωση των επιθηλιακών σωληναρίων) και της πυελική διαστολή. Αυτές οι νεφρικές μεταβολές αντιπροσωπεύουν μια αναμενόμενη υπερβολική φαρμακολογική επίδραση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και των αναστολέων τύπου I της αγγειοτενσίνης II. Τέτοιες επιδράσεις παρατηρούνται εάν οι αρουραίοι λαμβάνουν θεραπεία κατά την διάρκεια των πρώτων 13 ημερών της ζωής τους. Αυτή η περίοδος συνάδει με 36 εβδομάδες ανθρώπινης κύησης, η οποία θα μπορούσε περιστασιακά να επεκταθεί έως και 44 εβδομάδες μετά τη σύλληψη στους ανθρώπους. Η λειτουργική νεφρική ωρίμανση είναι μια συνεχής διαδικασία εντός του πρώτου έτους της ζωής στον άνθρωπο. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί η κλινική σημασία σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω του 1 έτους, ενώ τα προκλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν ανησυχία για την ασφάλεια για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας άνω του 1 έτους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας του δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης  
Κροσποβιδόνη, τύπου A  
Στεατικό μαγνήσιο  
Τάλκη  
Πυρίτιο κολλοειδές άνυδρο

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

##### *Nerparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*

Υπρομελλόζη, υποκατάστατο τύπου 2910 (3 mPa·s)  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (4000)  
Τάλκη  
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

##### *Nerparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*

Υπρομελλόζη, υποκατάστατο τύπου 2910 (3 mPa·s)  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (4000)  
Τάλκη  
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

##### *Nerparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*

Υπρομελλόζη, υποκατάστατο τύπου 2910 (3 mPa·s)  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (4000)  
Τάλκη  
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από την υγρασία.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασίες τύπου blister PVC/PVDC.

### Neparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μεγέθη συσκευασίας: 14, 20, 28 ή 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### Neparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μεγέθη συσκευασίας: 14, 20, 28 ή 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 168 (3 συσκευασίες των 56) ή 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### Neparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μεγέθη συσκευασίας: 14, 20, 28 ή 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 168 (3 συσκευασίες των 56) ή 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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



## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Neparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/16/1103/001  
EU/1/16/1103/008-010  
EU/1/16/1103/017

Neparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/16/1103/002-004  
EU/1/16/1103/011-013

Neparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/16/1103/005-007  
EU/1/16/1103/014-016

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Μαΐου 2016  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Φεβρουαρίου 2021

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Neparvis 6 mg/6 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια  
Neparvis 15 mg/16 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Neparvis 6 mg/6 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

Κάθε καψάκιο περιέχει τέσσερα κοκκία που ισοδυναμούν με 6,1 mg σακουμπιτρίλης και 6,4 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμπιτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

Neparvis 15 mg/16 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

Κάθε καψάκιο περιέχει δέκα κοκκία που ισοδυναμούν με 15,18 mg σακουμπιτρίλης και 16,07 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμπιτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια (κοκκία σε καψάκια)

Τα κοκκία έχουν λευκό έως ελαφρώς κίτρινο χρώμα και στρογγυλό, αμφίκυρτο σχήμα και διάμετρο περίπου 2 mm. Διατίθενται σε σκληρό καψάκιο το οποίο πρέπει να ανοιχτεί πριν από τη χορήγηση.

Neparvis 6 mg/6 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

Το καψάκιο αποτελείται από ένα λευκό κάλυμμα, με την ένδειξη «04» με κόκκινο χρώμα και ένα διαφανές σώμα, με την ένδειξη «NVR» με κόκκινο χρώμα. Ένα βέλος είναι τυπωμένο τόσο στο σώμα όσο και στο κάλυμμα.

Neparvis 15 mg/16 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

Το καψάκιο αποτελείται από ένα κίτρινο κάλυμμα, με την ένδειξη «10» με κόκκινο χρώμα και ένα διαφανές σώμα, με την ένδειξη «NVR» με κόκκινο χρώμα. Ένα βέλος είναι τυπωμένο τόσο στο σώμα όσο και στο κάλυμμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Παιδιατρική καρδιακή ανεπάρκεια

Το Neparvis ενδείκνυται σε παιδιά κι εφήβους ηλικίας ενός έτους ή μεγαλύτερα για τη θεραπεία της συμπτωματικής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (βλ. παράγραφο 5.1).

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Δοσολογία

#### Γενικές εκτιμήσεις

Το Neparvis δεν πρέπει να συγχωρηγείται με αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) ή άλλο ανταγωνιστή του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II (ARB). Λόγω του δυνητικού κινδύνου εμφάνισης αγγειοοιδήματος κατά την ταυτόχρονη χρήση με αναστολέα ΜΕΑ, η χορήγηση δεν πρέπει να ξεκινάει για τουλάχιστον 36 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολέα ΜΕΑ (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

Η βαλσαρτάνη που περιέχεται στο Neparvis είναι περισσότερο βιοδιαθέσιμη από την βαλσαρτάνη σε άλλα σκευάσματα που κυκλοφορούν σε δισκία (βλ. παράγραφο 5.2).

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Neparvis, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει την επόμενη δόση στην προγραμματισμένη ώρα.

#### Παιδιατρική καρδιακή ανεπάρκεια

Ο Πίνακας 1 δείχνει τη συνιστώμενη δόση για τους παιδιατρικούς ασθενείς. Η συνιστώμενη δόση πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα δύο φορές την ημέρα. Η δόση πρέπει να αυξάνεται κάθε 2-4 εβδομάδες έως ότου να επιτευχθεί η επιθυμητή δόση στόχος ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς.

Η χαμηλότερη συνιστώμενη δόση είναι 6 mg/6 mg. Οι δόσεις μπορούν να στρογγυλοποιηθούν προς τα πάνω ή προς τα κάτω στον πλησιέστερο συνδυασμό των καψακίων 6 mg/6 mg και/ή 15 mg/16 mg. Κατά τη στρογγυλοποίηση της δόσης προς τα πάνω ή προς τα κάτω κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης προς τα πάνω, θα πρέπει να εξετάζεται η εξασφάλιση προοδευτικής αύξησης της δόσης-στόχου.

Για ασθενείς που ζυγίζουν περισσότερο από 40 kg, μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Neparvis.

**Πίνακας 1 Συνιστώμενη δόση τιτλοδότησης**

Βάρος ασθενούς	Να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως			
	Μισή αρχική δόση*	Αρχική δόση	Ενδιάμεση δόση	Επιθυμητή δόση στόχος
Παιδιατρικοί ασθενείς κάτω από 40 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	1,6 mg/kg <sup>#</sup>	2,3 mg/kg <sup>#</sup>	3,1 mg/kg <sup>#</sup>
Παιδιατρικοί ασθενείς τουλάχιστον 40 kg, λιγότερο από 50 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Παιδιατρικοί ασθενείς τουλάχιστον 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

\*Η μισή αρχική δόση συνιστάται σε ασθενείς που δεν λάμβαναν αναστολέα ΜΕΑ ή ARB ή λάμβαναν χαμηλές δόσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, ασθενείς που έχουν νεφρική δυσλειτουργία (Estimated Glomerular Filtration Rate [eGFR] <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) και ασθενείς που έχουν μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βλ. ειδικούς πληθυσμούς).

<sup>#</sup>0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg και 3,1 mg/kg αναφέρονται στο συνδυασμό ποσότητας σακουμπιρίλης και βαλσαρτάνης και πρέπει να δίνονται χρησιμοποιώντας κοκκία.

Σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αναστολέα ΜΕΑ ή ARB ή λαμβάνουν χαμηλές δόσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, συνιστάται η μισή αρχική δόση. Για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν από 40 kg μέχρι λιγότερα από 50 kg, συνιστάται αρχική δόση 0,8 mg/kg δύο φορές την ημέρα (ως κοκκία). Μετά την έναρξη, η δόση πρέπει να αυξάνεται στη συνήθη αρχική δόση ακολουθώντας τη συνιστώμενη δόση τιτλοδότησης στον Πίνακα 1 και να προσαρμόζεται κάθε 3-4 εβδομάδες.

Για παράδειγμα, ένας παιδιατρικός ασθενής που ζυγίζει 25 kg ο οποίος προηγουμένως δεν λάμβανε κάποιον αναστολέα ΜΕΑ θα πρέπει να αρχίζει με τη μισή συνήθη αρχική δόση, η οποία αντιστοιχεί σε 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) δύο φορές ημερησίως, ως κοκκία. Μετά από στρογγυλοποίηση στον κοντινότερο αριθμό ολόκληρων καψακίων, αυτή αντιστοιχεί σε 2 καψάκια των 6 mg/6 mg σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης δύο φορές ημερησίως.

Η θεραπεία δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με επίπεδα καλίου ορού >5,3 mmol/l ή με συστολική αρτηριακή πίεση (SBP) <5<sup>ο</sup> εκατοστημόριου για την ηλικία του ασθενούς. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν προβλήματα ανεκτικότητας (SBP <5<sup>ο</sup> εκατοστημόριου για την ηλικία του ασθενούς, συμπτωματική υπόταση, υπερκαλιαιμία, νεφρική δυσλειτουργία), συνιστάται προσαρμογή των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, προσωρινή μείωση-τιτλοδότησης ή διακοπή του Neparvis (βλ. παράγραφο 4.4).

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) νεφρική δυσλειτουργία.

Η μισή αρχική δόση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Καθώς η εμπειρία είναι πολύ περιορισμένη στις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παράγραφο 5.1) το Neparvis θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και συνιστάται η μισή αρχική δόση. Σε παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν από 40 kg έως λιγότερα από 50 kg, συνιστάται η αρχική δόση των 0,8 mg/kg δύο φορές ημερησίως. Μετά την έναρξη, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται μετά την τιτλοποίηση της συνιστώμενης δόσης κάθε 2-4 εβδομάδες.

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς στο τελικό στάδιο νεφρικής ασθένειας και η χρήση του Neparvis δεν συνιστάται.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κατά τη χορήγηση του Neparvis σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh).

Η εμπειρία από κλινικές μελέτες είναι περιορισμένη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh) ή με ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)/αλανίνη αμινοτρανσφεράση (ALT) επίπεδα περισσότερο από διπλάσια του μέγιστου επιπέδου του φυσιολογικού εύρους. Το Neparvis θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς και η μισή αρχική δόση συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2). Σε παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν από 40 kg έως λιγότερα από 50 kg, συνιστάται η αρχική δόση των 0,8 mg/kg δύο φορές ημερησίως. Μετά την έναρξη, η δόση πρέπει να αυξάνεται μετά την τιτλοποίηση της συνιστώμενης δόσης κάθε 2-4 εβδομάδες.

Το Neparvis αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Neparvis σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

## Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα κοκκία Neparvis χορηγούνται ανοίγοντας το καψάκιο και περιχύνοντας το περιεχόμενο σε μικρή ποσότητα μαλακής τροφής (1 έως 2 κουταλάκια του γλυκού). Η τροφή που περιέχει τα κοκκία πρέπει να καταναλώνεται αμέσως. Οι ασθενείς μπορούν να λάβουν είτε τα καψάκια των 6 mg/6 mg (λευκό καπάκι) είτε των 15 mg/16 mg (κίτρινο καπάκι) ή και τα δύο για να φτάσουν στις απαιτούμενες δόσεις (βλ. παράγραφο 6.6). Το καψάκιο δεν πρέπει να καταπίνεται. Τα κενά κελύφη πρέπει να απορρίπτονται μετά τη χρήση και να μην καταπίνονται.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς ΜΕΑ (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Το Neparvis δεν πρέπει να χορηγείται για 36 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς ΜΕΑ.
- Γνωστό ιστορικό αγγειοοιδήματος που σχετίζεται με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ ή θεραπεία ARB (βλ. παράγραφο 4.4).
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθητικό αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση και χολόσταση (βλ. παράγραφο 4.2).
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

- Ο συνδυασμός της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με αναστολέα ΜΕΑ αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης αγγειοοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.3). Η χορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης δεν πρέπει να ξεκινάει για 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης της θεραπείας με αναστολέα ΜΕΑ. Εάν η θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη διακοπεί, η θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ δεν πρέπει να ξεκινήσει για 36 ώρες μετά την τελευταία δόση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.5).
- Ο συνδυασμός της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με άμεσους αναστολείς της ρενίνης όπως η αλισκιρένη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5). Ο συνδυασμός της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).
- Το Neparvis περιέχει βαλσαρτάνη και ως εκ τούτου δεν πρέπει να συγχρηγείται με άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει ARB (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

## Υπόταση

Η θεραπεία δεν πρέπει να αρχίσει μέχρι το SBP να είναι  $\geq 100$  mmHg για τους ενήλικες ασθενείς ή  $\geq 5^\circ$  εκατοστημόριο SBP για την ηλικία του παιδιατρικού πληθυσμού. Οι ασθενείς με SBP κάτω από αυτές τις τιμές δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Περιπτώσεις συμπτωματικής υπότασης έχουν αναφερθεί σε ενήλικες ασθενείς που χορηγήθηκε η σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών (βλ. παράγραφο 4.8), ειδικά σε ασθενείς  $\geq 65$  ετών, ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ασθενείς με μειωμένο SBP ( $< 112$  mmHg). Κατά την έναρξη της θεραπείας ή κατά την διάρκεια τιτλοποίησης της δόσης της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης, η πίεση του αίματος θα πρέπει να παρακολουθείται συστηματικά. Σε περίπτωση εμφάνισης υπότασης, συνιστάται προσωρινή καθοδική τιτλοδότησης ή διακοπή της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. παράγραφο 4.2). Θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης των διουρητικών, των συγχορηγούμενων αντιυπερτασικών και η θεραπεία των υπόλοιπων αιτιών της υπότασης (π.χ., υποογκαιμία). Συμπτωματική υπόταση είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί εάν ο ασθενής παρουσιάζει υποογκαιμία, π.χ., από θεραπεία με διουρητικά, δίαιτα περιορισμένη σε αλάτι, διάρροια ή έμετο. Η υπονατρίαμια και/ή η υποογκαιμία θα πρέπει να διορθώνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη, ωστόσο, μία τέτοια διορθωτική ενέργεια θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι του κινδύνου εμφάνισης υπερφόρτωσης του όγκου.

## Νεφρική δυσλειτουργία

Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει πάντα να περιλαμβάνει την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία υπάρχει περισσότερος κίνδυνος να εμφανισθεί υπόταση (βλ. παράγραφο 4.2). Η κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένη (εκτιμώμενος GFR  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) και αυτοί οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υπότασης (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς στο τελικό στάδιο νεφρικής ασθένειας και η σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη δεν συνιστάται.

## Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας

Η χρήση της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω με την αφυδάτωση ή την παράλληλη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμακευτικών προϊόντων (ΜΣΑΦ) (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η καθοδική τιτλοποίηση σε ασθενείς που αναπτύσσουν κλινικά σημαντική μείωση της νεφρικής λειτουργίας.

## Υπερκαλιαιμία

Η θεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με επίπεδα καλίου του ορού  $> 5,4$  mmol/l σε ενήλικες ασθενείς και  $> 5,3$  mmol/l σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η χρήση της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, ωστόσο υποκαλιαιμία μπορεί επίσης να εμφανισθεί (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου του ορού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως νεφρική δυσλειτουργία, σακχαρώδη διαβήτη ή υποαλδοστερονισμό ή σε ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο ή με αλατοκορτικοειδής ανταγωνιστές (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν κλινικά σημαντική υπερκαλιαιμία συνιστάται η προσαρμογή των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, ή προσωρινή καθοδική τιτλοποίηση ή διακοπή του Neparvis. Αν τα επίπεδα του καλίου του ορού είναι  $> 5,4$  mmol/l η διακοπή θα πρέπει να εξετασθεί.

## Αγγειοοίδημα

Αγγειοοίδημα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη. Σε περίπτωση εμφάνισης αγγειοοιδήματος, η σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να παρέχεται κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση έως την πλήρη και μόνιμη υποχώρηση των σημείων και συμπτωμάτων. Δεν πρέπει να χορηγηθεί εκ νέου. Σε περιπτώσεις επιβεβαιωμένου αγγειοοιδήματος όπου το οίδημα περιορίζεται στο πρόσωπο και τα χείλη, υπήρξε γενικώς αποκατάσταση του προβλήματος χωρίς αγωγή, παρόλο που η χορήγηση αντιισταμινικών έχει φανεί χρήσιμη στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Το σχετιζόμενο με οίδημα του λάρυγγα αγγειοοίδημα μπορεί να αποβεί θανατηφόρο. Όπου υπάρχει συμμετοχή της γλώσσας, της επιγλωττίδας ή του λάρυγγα με πιθανότητα πρόκλησης απόφραξης των αεραγωγών, θα πρέπει να χορηγείται αμέσως κατάλληλη θεραπεία, π.χ., χορήγηση διαλύματος αδρεναλίνης 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) και/ή να εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα για τη διασφάλιση ανοικτών αεραγωγών.

Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αγγειοοιδήματος δεν μελετήθηκαν. Καθώς ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος, συνιστάται προσοχή όταν η σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς. Η σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό αγγειοοιδήματος σχετιζόμενο με προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς MEA ή θεραπεία με ARB ή κληρονομικό ή ιδιοπαθητικό αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι μαύροι ασθενείς έχουν αυξημένη προδιάθεση στην ανάπτυξη αγγειοοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.8).

## Ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας

Η σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ουρίας στο αίμα και κρεατινίνης στον ορό σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη ή μονόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με στένωση νεφρικής αρτηρίας και συνιστάται παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας.

## Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας IV κατά New York Heart Association (NYHA)

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας IV κατά NYHA λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε αυτό τον πληθυσμό.

## B-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP)

Το BNP δεν είναι κατάλληλος βιοδείκτης της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τη σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη επειδή είναι υπόστρωμα νεπριλυσίνης (βλ. παράγραφο 5.1)

## Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η εμπειρία από κλινικές μελέτες είναι περιορισμένη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh) ή με AST/ALT επίπεδα περισσότερο από διπλάσια του μέγιστου επιπέδου του φυσιολογικού εύρους. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή όταν χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2). Η σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 4.3).

## Ψυχιατρικές διαταραχές

Ψυχιατρικά συμβάντα όπως ψευδαισθήσεις, παράνοια και διαταραχές του ύπνου, στο πλαίσιο ψυχωτικών συμβάντων, έχουν συσχετιστεί με τη χρήση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει τέτοια συμβάντα, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη.

## Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 97 mg/103 mg δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Αλληλεπιδράσεις που οδηγούν σε αντένδειξη

#### Αναστολείς MEA

Η ταυτόχρονη χρήση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με αναστολείς MEA αντενδείκνυται, καθώς η ταυτόχρονη αναστολή της νεπριλυσίνης (NEP) και του MEA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος. Η χορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης δεν πρέπει να ξεκινάει για 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης της θεραπείας με αναστολέα MEA. Η θεραπεία με αναστολέα MEA δεν πρέπει να ξεκινάει για 36 ώρες μετά την τελευταία δόση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

#### Αλίσκιρηνη

Η ταυτόχρονη χρήση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρηνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παράγραφο 4.3). Η συγχωρήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με άμεσους αναστολείς της ρενίνης όπως η αλίσκιρηνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Ο συνδυασμός της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με αλίσκιρηνη ενδεχομένως να σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως υπόταση, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

### Αλληλεπιδράσεις που έχουν ως αποτέλεσμα να μην συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση

Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη περιέχει βαλσαρτάνη και ως εκ τούτου δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει ARB (βλ. παράγραφο 4.4).

### Αλληλεπιδράσεις που χρειάζονται πρόληψη

#### OATP1B1 και OATP1B3 υποστρώματα π.χ. στατίνες

Δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η σακουμπιτρίλη αναστέλλει τους μεταφορείς OATP1B1 και OATP1B3. Επομένως, το Neparvis μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση των υποστρωμάτων των OATP1B1 και OATP1B3 όπως οι στατίνες. Η συγχωρήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης αύξησε την C<sub>max</sub> της ατορβαστατίνης και των μεταβολιτών της έως και 2 φορές και την AUC έως και 1,3 φορές. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη συγχωρήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με στατίνες. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση κατά την ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης και Neparvis.

#### Σιλδεναφίλη ή άλλος αναστολέας PDE-5

Η συγχωρήγηση μιας δόσης σιλδεναφίλης και σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε σταθερή δόση σε ασθενείς με υπέρταση συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τη χορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης μεμονωμένα. Επομένως, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την έναρξη της σιλδεναφίλης ή άλλου αναστολέα PDE-5 σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη.



### Κάλιο

Η ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (τριαμερένη, αμιλορίδη), ανταγωνιστών μεταλλοκορτικοειδών (π.χ., σπιρονολακτόνη, επλερενόνη), συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλους παράγοντες (όπως η ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις των επιπέδων του καλίου στον ορό και σε αυξήσεις των επιπέδων της κρεατινίνης στον ορό. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου στον ορό εάν η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη συγχωρηγείται με αυτούς τους παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4).

### Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2)

Στους ηλικιωμένους ασθενείς, τους ασθενείς με υποογκαιμία (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά) ή στους ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, η ταυτόχρονη χρήση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Επομένως, συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη ή την τροποποίηση της θεραπείας σε ασθενείς που χορηγείται η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και ταυτόχρονα λαμβάνουν ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.4).

### Λίθιο

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του ΜΕΑ ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II συμπεριλαμβανομένων των secubitritil/βαλσαρτάνης. Ως εκ τούτου, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται. Εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό. Εάν χρησιμοποιείται και διουρητικό, ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας λόγω του λιθίου μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω.

### Φουροσεμίδα

Η συγχωρήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με φουροσεμίδα δεν είχε καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης αλλά υπήρξε μείωση στην  $C_{max}$  και AUC της φουροσεμίδης κατά 50% και 28% αντίστοιχα. Παρόλο που δεν υπήρξε καμία σχετική μεταβολή του όγκου των ούρων, η απέκκριση του νατρίου μειώθηκε μετά από 4 ώρες και 24 ώρες συγχωρήγησης. Η μέση ημερήσια δόση της φουροσεμίδης ήταν αμετάβλητη από την έναρξη μέχρι τη λήξη της μελέτης PARADIGM-HF στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη.

### Νιτρικά, π.χ. νιτρογλυκερίνη

Δεν υπήρχε καμία αλληλεπίδραση μεταξύ της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης και της ενδοφλέβιας χορήγησης της νιτρογλυκερίνης σε σχέση με την μείωση της αρτηριακής πίεσης. Συγχωρήγηση της νιτρογλυκερίνης και της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σχετίστηκε με μια διαφορά θεραπείας 5 bpm στον καρδιακό ρυθμό σε σύγκριση με τη χορήγηση της νιτρογλυκερίνης μόνο. Παρόμοια επίδραση στον καρδιακό ρυθμό μπορεί να παρουσιασθεί όταν η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη συγχωρηγείται με υπογλώσσια, στοματική ή διαδερμική χρήση νιτρικών. Γενικά δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας.

### OATP και MRP2 μεταφορείς

Ο ενεργός μεταβολίτης της σακουμπιτρίλης (LBQ657) και της βαλσαρτάνης είναι υποστρώματα των OATP1B1, OATP1B3, OAT1 και OAT3. Η βαλσαρτάνη είναι επίσης υπόστρωμα του MRP2. Επομένως, η συγχωρήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με αναστολείς των OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (π.χ., ριφαμπικίνη, κυκλοσπορίνη), OAT1 (π.χ., τενοφοβίρη, σιδοφοβίρη) ή του MRP2 (π.χ., ριτοναβίρη) μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση του LBQ657 ή τη βαλσαρτάνη. Η κατάλληλη προσοχή θα πρέπει να δίδεται κατά την έναρξη ή την ολοκλήρωση ταυτόχρονης θεραπείας με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα.

### Μετοφομίνη

Η συγχωρήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με την μετοφομίνη μείωσε 23% τις  $C_{max}$  και AUC της μετοφομίνης. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη. Ως εκ τούτου, η κλινική κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται κατά την έναρξη της θεραπείας με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε ασθενείς που λαμβάνουν μετοφομίνη.

## Μη σημαντική αλληλεπίδραση

Μη κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση παρατηρήθηκε κατά τη συγχορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης με διγοξίνη, βαρφαρίνη, υδροχλωροθειαζίδη, αμλοδιπίνη, ομεπραζόλη, καρβεδιλόλη ή με το συνδυασμό λεβονοργεστρέλης/αιθινυλοιστραδιόλης.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Η χρήση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης δεν συνιστάται κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης και αντενδείκνυται κατά την διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

### Βαλσαρτάνη

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν είναι τεκμηριωμένες. Όμως μια μικρή αύξηση ρίσκου δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Καθώς δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά στοιχεία του κινδύνου με ARBs, υπάρχει το ενδεχόμενο να επικρατεί ένας παρόμοιος κίνδυνος και σε αυτή την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων. Εκτός εάν θεωρείται αναγκαία η θεραπεία με ARB, οι ασθενείς με προγραμματισμένη κύηση θα πρέπει να μεταφερθούν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν αναγνωρισμένο προφίλ ασφάλειας σε χρήση κατά την διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωσθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ARBs θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και, αν είναι απαραίτητο, εναλλακτική θεραπεία θα πρέπει να χορηγηθεί. Η έκθεση σε θεραπεία ARB κατά την διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης κρανίου) και βρεφική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία).

Αν υπάρχει έκθεση σε ARBs από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται έλεγχος με υπερηχογράφημα της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ARBs θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παράγραφο 4.3).

### Σακουμπιτρίλη

Δεν υπάρχουν στοιχεία από την χρήση σακουμπιτρίλης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

### Σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη

Δεν υπάρχουν στοιχεία από την χρήση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

## Θηλασμός

Είναι άγνωστο το κατά πόσο η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Τα συστατικά του Neparvis, σακουμπιτρίλη και βαλσαρτάνη, απεκκρίθηκαν στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω του πιθανού κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη, δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Θα πρέπει να λαμβάνεται απόφαση σχετικά με την αποχή από το θηλασμό ή τη διακοπή του Neparvis κατά τη διάρκεια του θηλασμού, λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης για τη μητέρα.

## Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης στη γονιμότητα του ανθρώπου. Δεν καταδείχθηκε δυσλειτουργία στις μελέτες γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί μερικές φορές να εμφανιστεί ζάλη ή κόπωση.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ενήλικες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη ήταν υπόταση (17,6%), υπερκαλιαιμία (11,6%) και νεφρική δυσλειτουργία (10,1%) (βλ. παράγραφο 4.4). Αγγειοοίδημα αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη (0,5%) (βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών).

#### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου έχουν καταταχθεί ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και στην συνέχεια σύμφωνα στην συχνότητα, με τις συχνότερες να αναφέρονται πρώτες, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/10.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 2 Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών**

<b>Κατηγορία οργανικού συστήματος</b>	<b>Προτιμώμενος όρος</b>	<b>Κατηγορία συχνότητας</b>
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	Αναμία	Συχνές
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	Υπερευαισθησία	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	Υπερκαλιαιμία*	Πολύ συχνές
	Υποκαλιαιμία	Συχνές
	Υπογλυκαιμία	Συχνές
	Υπονατρία	Όχι συχνές
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	Ψευδαισθήσεις**	Σπάνιες
	Διαταραχές του ύπνου	Σπάνιες
	Παράνοια	Πολύ σπάνιες
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	Ζάλη	Συχνές
	Κεφαλαλγία	Συχνές
	Συγκοπή	Συχνές
	Ζάλη θέσης	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	Τλιγγος	Συχνές
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	Υπόταση*	Πολύ συχνές
	Ορθοστατική υπόταση	Συχνές
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>	Βήχας	Συχνές
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	Διάρροια	Συχνές
	Ναυτία	Συχνές
	Γαστρίτιδα	Συχνές
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	Κνησμός	Όχι συχνές
	Εξάνθημα	Όχι συχνές
	Αγγειοοίδημα*	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	Νεφρική δυσλειτουργία*	Πολύ συχνές
	Νεφρική ανεπάρκεια (νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια)	Συχνές
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	Κόπωση	Συχνές
	Εξασθένηση	Συχνές

\*Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

\*\*Συμπεριλαμβανομένων των ακουστικών και οπτικών ψευδαισθήσεων

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

### Αγγειοοίδημα

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα. Στην μελέτη PARADIGM-HF, το αγγειοοίδημα σημειώθηκε στο 0,5% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη, σε σύγκριση με το 0,2% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εναλαπρίλη. Μεγαλύτερα ποσοστά αγγειοοιδήματος παρουσιάστηκαν σε μαύρους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη (2,4%) και εναλαπρίλης (0,5%) (βλ. παράγραφο 4.4).

### Υπερκαλιαιμία και κάλιο ορού

Στην μελέτη PARADIGM-HF, επίπεδα >5,4 mmol/l υπερκαλιαιμίας και κάλιου ορού έχουν αναφερθεί στο 11,6% και 19,7% των ασθενών που έλαβαν σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και 14,0% και 21,1% των ασθενών που έλαβαν εναλαπρίλη, αντίστοιχα.

### Πίεση Αίματος

Στην μελέτη PARADIGM-HF, υπόταση και κλινικά χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση (<90 mmHg και μείωση από την γραμμή αναφοράς >20 mmHg) αναφέρθηκαν σε 17,6% και 4,76% των ασθενών που έλαβαν σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε σύγκριση με 11,9% και 2,67% των ασθενών που έλαβαν εναλαπρίλη, αντίστοιχα.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Στην μελέτη PARADIGM-HF, η νεφρική δυσλειτουργία έχει αναφερθεί σε 10,1% των ασθενών που έλαβαν σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και 11,5% των ασθενών που έλαβαν εναλαπρίλη.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Στην μελέτη PANORAMA-HF, η ασφάλεια της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία, 52 εβδομάδων μελέτη 375 παιδιατρικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (HF) ηλικίας από 1 μηνός έως <18 ετών σε σύγκριση με την εναλαπρίλη. Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 1 μηνός έως <18 ετών που έλαβαν θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες ασθενείς. Τα δεδομένα ασφαλείας σε ασθενείς από 1 μηνός έως <1 έτους ήταν περιορισμένα.

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ή μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία στον άνθρωπο. Σε υγιείς εθελοντές μελετήθηκαν μία εφάπαξ δόση των 583 mg σακουμιπτριλίου/617 mg βαλσαρτάνης και πολλαπλές δόσεις των 437 mg σακουμιπτριλίου/463 mg βαλσαρτάνης (14 ημέρες) και ήταν καλά ανεκτές.

Η υπόταση αποτελεί το πιο πιθανό σύμπτωμα υπερδοσολογίας λόγω της δράσης μείωσης της αρτηριακής πίεσης της σακουμιπτριλίου/βαλσαρτάνη. Θα πρέπει να παρέχεται συμπτωματική θεραπεία.

Το φαρμακευτικό προϊόν είναι απίθανο να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση λόγω της υψηλής σύνδεσης του με πρωτεΐνες (βλ. παράγραφο 5.2).

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARBs), άλλοι συνδυασμοί, κωδικός ATC: C09DX04

#### Μηχανισμός δράσης

Η σακουμιπτριλίη/βαλσαρτάνη διαθέτει τον μηχανισμό δράσης του αναστολέα της νεπριλυσίνης και των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης αναστέλλοντας ταυτόχρονα τη νεπριλυσίνη (ουδέτερη ενδοπεπτιδάση, NEP) μέσω του LBQ657, τον ενεργό μεταβολίτη του προφαρμάκου σακουμιπτριλίου και τον υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II τύπου-1 (AT1) μέσω της βαλσαρτάνης. Τα συμπληρωματικά καρδιαγγειακά οφέλη της σακουμιπτριλίου/βαλσαρτάνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οφείλονται στην ενίσχυση των πεπτιδίων που αποικοδομούνται από τη νεπριλυσίνη, όπως τα νατριουρητικά πεπτιδία (NP), από το LBQ657 και την ταυτόχρονη αναστολή των επιδράσεων της αγγειοτενσίνης II από τη βαλσαρτάνη. Τα NP ασκούν τις δράσεις τους με την ενεργοποίηση των συνδεδεμένων στη μεμβράνη υποδοχέων που είναι συζευγμένοι με γουανυλικές κυκλάσες, οδηγώντας σε αυξημένες συγκεντρώσεις το δεύτερου αγγελιοφόρου, της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP), η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει στην αγγειοδιαστολή, τη νατριούρηση και τη διούρηση, την αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της νεφρικής αιματικής ροής, την αναστολή της απελευθέρωσης ρενίνης και αλδοστερόνης, τη μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας, καθώς και τις αντι-υπερτροφικές και αντι-ινώδεις επιδράσεις.

Η βαλσαρτάνη αναστέλλει τις βλαβερές καρδιαγγειακές και νεφρικές επιδράσεις της αγγειοτενσίνης II μέσω του εκλεκτικού αποκλεισμού του υποδοχέα AT1 και αναστέλλει επίσης την εξαρτώμενη από την αγγειοτενσίνη II απελευθέρωση της αλδοστερόνης. Αυτό αποτρέπει την παρατεταμένη ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης οδηγεί σε αγγειοσυστολή, κατακράτηση νατρίου από τους νεφρούς και κατακράτηση υγρών, ενεργοποίηση της κυτταρικής ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού και επακόλουθη δυσπροσαρμοστική καρδιαγγειακή αναδιαμόρφωση.

## Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η φαρμακοδυναμική επίδραση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης αξιολογήθηκε μετά από χορήγηση εφάπαξ και πολλαπλών δόσεων σε υγιή άτομα και ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και είναι σε συμφωνία με την ταυτόχρονη αναστολή της νεπριλυσίνης και τον αποκλεισμό του RAAS. Σε μία ελεγχόμενη με βάλσαρτάνη μελέτη διάρκειας 7 ημερών σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF), η χορήγηση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης οδήγησε σε αρχική αύξηση της νατριούρησης, αύξηση της cGMP στα ούρα και μειωμένα επίπεδα του μέσου περιφερειακού προ-κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, MR-proANP) και του αμινοτελικού άκρου του πρόδρομου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (N-terminal prohormone brain natriuretic peptide, NT-proBNP) σε σύγκριση με τη βάλσαρτάνη. Σε μία μελέτη διάρκειας 21 ημερών σε ασθενείς με HFrEF, η σακουμπιτρίλη//βάλσαρτάνη αύξησε σημαντικά το ANP και τη cGMP στα ούρα και τη cGMP στο πλάσμα και μείωσε το NT-proBNP, την αλδοστερόνη και την ενδοθελίνη-1 στο πλάσμα σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα. Ο AT1 υποδοχέας έχει επίσης αποκλειστεί όπως αποδεικνύεται από την αυξημένη δράση της ρενίνης στο πλάσμα και τις συγκεντρώσεις της ρενίνης στο πλάσμα. Στη μελέτη PARADIGM-HF η σακουμπιτρίλη//βάλσαρτάνη μείωσε το NT-proBNP στο πλάσμα και αύξησε το BNP στο πλάσμα και τη cGMP στα ούρα σε σύγκριση με την εναλαπρίλη. Στην μελέτη PANORAMA-HF, μια μείωση στο NT-proBNP παρατηρήθηκε στις εβδομάδες 4 και 12 για τη σακουμπιτρίλη/βάλσαρτάνη (40,2% και 49,8%) και για την εναλαπρίλη (18,0% και 44,9%) σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα. Τα επίπεδα NT-proBNP συνέχισαν να μειώνονται κατά τη διάρκεια της μελέτης με μείωση 65,1% για τη σακουμπιτρίλη/βάλσαρτάνη και 61,6% για την εναλαπρίλη την εβδομάδα 52 σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα. Το BNP δεν αποτελεί κατάλληλο βιολογικό δείκτη για την παρακολούθηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που αντιμετωπίζονται με σακουμπιτρίλη/βάλσαρτάνη επειδή είναι υπόστρωμα της νεπριλυσίνης (βλ. παράγραφο 4.4). Το NT-proBNP δεν είναι υπόστρωμα της νεπριλυσίνης και ως εκ τούτου αποτελεί ένα πιο κατάλληλο βιολογικό δείκτη.

Σε μία ενδελεχή κλινική μελέτη του QTc σε υγιείς άνδρες εθελοντές, οι εφάπαξ δόσεις των σακουμπιτρίλης/βάλσαρτάνης 194 mg σακουμπιτρίλης/206 mg βάλσαρτάνης και 583 mg σακουμπιτρίλης/617 mg βάλσαρτάνης δεν είχαν καμία επίδραση στην καρδιακή επαναπόλωση.

Η νεπριλυσίνη είναι ένα από τα πολλά ένζυμα που συμμετέχουν στην κάθαρση του β-αμυλοειδούς (Αβ) από τον εγκέφαλο και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Η άπαξ ημερησίως χορήγηση της σακουμπιτρίλης/βάλσαρτάνης 194 mg σακουμπιτρίλης/206 mg βάλσαρτάνης για δύο εβδομάδες σε υγιείς εθελοντές συσχετίστηκε με αύξηση του Αβ1-38 στο ENY σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν σημειώθηκαν μεταβολές των συγκεντρώσεων των Αβ1-40 και 1-42 στο ENY. Η κλινική σημαντικότητα αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 5.3).

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Οι δυνάμεις 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg και 97 mg/103 mg αναφέρονται σε ορισμένα δημοσιεύματα ως 50, 100ή 200 mg.

### PARADIGM-HF

Η PARADIGM-HF, η πιλοτική φάσης 3 μελέτη, ήταν μία πολυεθνική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη 8.442 ασθενών στην οποία συγκρίθηκε η σακουμπιτρίλη/βάλσαρτάνη με την εναλαπρίλη. Και τα δύο φάρμακα χορηγήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, κατηγορίας II-IV κατά NYHA και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας [LVEF]  $\leq 40\%$ , τροποποιήθηκε αργότερα σε  $\leq 35\%$ ) επιπρόσθετα σε άλλη θεραπεία για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός θανάτου καρδιαγγειακής (KA) αιτιολογίας ή νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (KA). Οι ασθενείς με SBP <100 mmHg, σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αποκλείστηκαν κατά τη διαλογή και ως εκ τούτου δεν μελετήθηκαν.

Πριν από τη συμμετοχή στη μελέτη οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με καλά καθιερωμένη θεραπευτική φροντίδα που περιελάμβανε αναστολείς ΜΕΑ/ARB (>99%), βήτα αποκλειστές (94%), ανταγωνιστές μεταλλοκορτικοειδών (58%) και διουρητικά (82%). Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 27 μήνες και οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν για έως 4,3 έτη.

Οι ασθενείς έπρεπε να διακόψουν την υπάρχουσα θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ ή με ARB και να ενταχθούν σε μία διαδοχική, μονά τυφλή προκαταρκτική περίοδο κατά τη διάρκεια της οποίας έλαβαν θεραπεία με εναλαπρίλη 10 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα, ακολουθούμενη από μία μονά τυφλή θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη 100 mg χορηγούμενο δύο φορές την ημέρα, η δόση του οποίου αυξήθηκε σε 200 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.8 για διακοπή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου). Εν συνεχεία, τυχαιοποιήθηκαν στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης, κατά τη διάρκεια της οποίας έλαβαν σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη 200 mg ή εναλαπρίλη 10 mg δύο φορές την ημέρα [σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη (n=4,209), εναλαπρίλη (n=4,233)].

Η μέση ηλικία του πληθυσμού που μελετήθηκε ήταν 64 έτη και το 19% ήταν ηλικίας 75 ετών ή άνω. Κατά την τυχαιοποίηση το 70% των ασθενών ήταν κατηγορίας II κατά NYHA, το 24% ήταν κατηγορίας III και το 0,7% ήταν κατηγορίας IV. Το μέσο LVEF ήταν 29% και 963 (11,4%) ασθενείς με αρχικό LVEF >35% και ≤40%.

Στην ομάδα της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης το 76% των ασθενών παρέμειναν στην επιθυμητή δόση των 200 mg δύο φορές την ημέρα κατά την ολοκλήρωση της μελέτης (μέση ημερήσια δόση 375 mg). Στην ομάδα της εναλαπρίλης το 75% των ασθενών παρέμειναν στην επιθυμητή δόση των 10 mg δύο φορές την ημέρα κατά την ολοκλήρωση της μελέτης (μέση ημερήσια δόση 18,9 mg).

Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη ήταν ανώτερη από την εναλαπρίλη, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή νοσηλείων λόγω καρδιακής ανεπάρκειας κατά 21,8% σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν 26,5% εναλαπρίλη. Η μείωση του απόλυτου κινδύνου ήταν 4,7% συνολικά για τον θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, 3,1% για θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας μόνο και 2,8% για νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μόνο. Η μείωση του σχετικού κινδύνου ήταν 20% έναντι της εναλαπρίλης (βλ. Πίνακα 23). Η επίδραση αυτή παρατηρήθηκε νωρίς και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (βλ. Εικόνα 1). Και τα δυο στοιχεία συνέλαβαν στην μείωση του κινδύνου. Ο αιφνίδιος θάνατος αντιστοιχούσε στο 45% των θανάτων καρδιαγγειακής αιτιολογίας και μειώθηκε κατά 20% στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με εναλαπρίλη (hazard ratio [HR] 0,80, p=0,0082). Η ανεπάρκεια της αντλίας αντιστοιχούσε στο 26% των θανάτων καρδιαγγειακής αιτιολογίας και μειώθηκε κατά 21% στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με εναλαπρίλη (HR 0,79, p=0,0338).

Αυτή η μείωση του κινδύνου παρατηρήθηκε σταθερά σε όλες τις υποομάδες συμπεριλαμβανομένων των εξής: φύλο, ηλικία, φυλή, γεωγραφική περιοχή, κατηγορία (II/III) κατά NYHA, κλάσμα εξώθησης, νεφρική λειτουργία, ιστορικό διαβήτη ή υπέρτασης, προηγούμενη θεραπεία για την αντιμετώπιση καρδιακής ανεπάρκειας και κολπική μαρμαρυγή.

Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη βελτίωσε την επιβίωση με σημαντική μείωση στη θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά 2,8% (σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη 17%, εναλαπρίλη 19,8%). Η μείωση του σχετικού κινδύνου ήταν 16% σε σύγκριση με την εναλαπρίλη (βλ. Πίνακα 2).



**Πίνακας 3 Επίδραση της θεραπείας για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο, τις συνιστώσες τους και τη θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά την διάμεση παρακολούθηση των 27 μηνών**

	Σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη N=4.187 <sup>#</sup> n (%)	Εναλαπρίλη N=4.212 <sup>#</sup> n (%)	Αναλογία κινδύνου (95% CI)	Σχετική μείωση κινδύνου	τιμή p ***
Κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας και νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας*	914 (21,83)	1.117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
<b>Επιμέρους συνιστώσες του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου</b>					
Θάνατος ΚΑ αιτιολογίας**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Πρώτη νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
<b>Δευτερεύον καταληκτικό σημείο</b>					
Θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

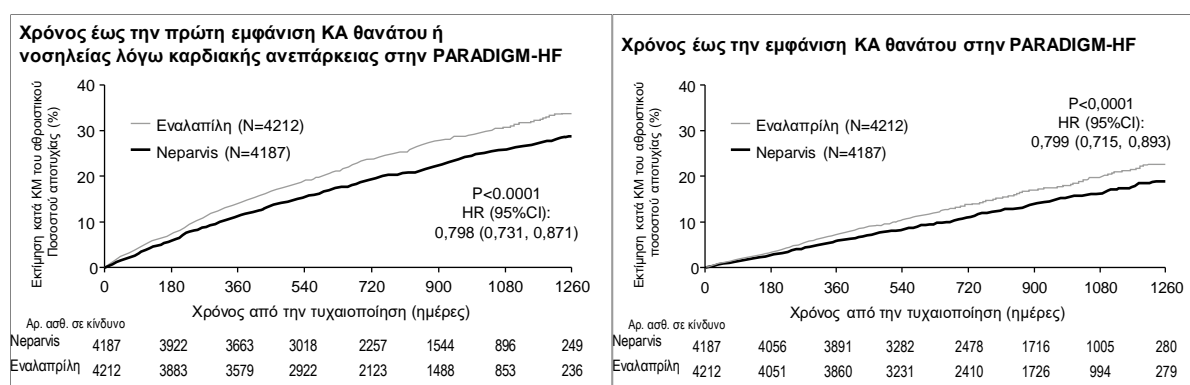
\*Το κύριο καταληκτικό σημείο ορίστηκε ως ο χρόνος εμφάνισης του πρώτου θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας..

\*\*Ο θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας συμπεριλαμβάνει όλους τους ασθενείς που κατέληξαν έως την ημερομηνία περικοπής ανεξάρτητα από προηγούμενη νοσηλεία.

\*\*\*Μονόπλευρη τιμή p

<sup>#</sup> Ομάδα πλήρους ανάλυσης

**Εικόνα 1 Καμπύλες Kaplan-Meier για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο και τη συνιστώσα που είναι ο θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας**



### TITRATION

Η TITRATION ήταν μία μελέτη ασφάλειας και ανοχής διάρκειας 12 εβδομάδων που διεξήχθη σε 538 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορία II–IV κατά NYHA) και συστολική δυσλειτουργία (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας  $\leq 35\%$ ) οι οποίοι ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με αναστολέα MEA ή με θεραπεία ARB ή λάμβαναν διάφορες δόσεις αναστολέων MEA ή ARB πριν από την ένταξη στη μελέτη. Οι ασθενείς έλαβαν αρχική δόση σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης των 50 mg δύο φορές την ημέρα η οποία τιτλοποιήθηκε προς τα επάνω σε 100 mg δύο φορές την ημέρα και εν συνεχεία έλαβαν την επιθυμητή δόση των 200 mg δύο φορές την ημέρα, με δοσολογικό σχήμα 3 ή 6 εβδομάδων.

Περισσότεροι ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα MEA ή ARB ή λάμβαναν θεραπεία χαμηλής δόσης (που ισοδυναμεί με <10 mg εναλαπρίλη/ημέρα) πέτυχαν και διατήρησαν η σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη 200 mg μετά από τιτλοποίηση της δόσης σε διάστημα 6 εβδομάδων (84,8%) έναντι των 3 εβδομάδων (73,6%). Συνολικά, το 76% των ασθενών πέτυχαν και διατήρησαν την επιθυμητή δόση σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης 200 mg δύο φορές την ημέρα χωρίς καμία διακοπή ή τιτλοποίηση της δόσης προς τα κάτω για διάστημα 12 εβδομάδων.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### PANORAMA-HF

Η PANORAMA-HF, μια μελέτη φάσης 3, ήταν μια πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη σύγκρισης της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης και εναλαπρίλης σε 375 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 1 μηνός έως <18 ετών με καρδιακή ανεπάρκεια λόγω συστηματικής συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (LVEF  $\leq 45\%$  ή κλασματική σύμπτυξη  $\leq 22,5\%$ ). Ο πρωταρχικός στόχος ήταν να προσδιοριστεί εάν η σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη ήταν ανώτερο της εναλαπρίλης σε παιδιατρικούς HF ασθενείς σε μια θεραπεία διάρκειας 52-εβδομάδων με βάση ένα συνολικό καταληκτικό σημείο κατάταξης. Το αρχικό καταληκτικό σημείο της παγκόσμιας κατάταξης προέκυψε από την κατάταξη των ασθενών (από το χειρότερο έως το καλύτερο αποτέλεσμα) με βάση κλινικά συμβάντα όπως ο θάνατος, η έναρξη της μηχανικής υποστήριξης ζωής, καταχώρηση για επείγουσα μεταμόσχευση καρδιάς, επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας, μετρήσεις λειτουργικής ικανότητας (βαθμολογίες NYHA/ROSS), και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας που αναφέρθηκαν από ασθενή (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Ασθενείς με συστηματική δεξιά κοιλία ή μονή κοιλία και ασθενείς με περιοριστική ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η δόση στόχος συντήρησης της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης ήταν 2,3 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 1 μηνός έως <1 έτους και 3,1 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς ηλικίας από 1 έτους έως <18 ετών με μέγιστη δόση 200 mg δύο φορές ημερησίως. Η δόση στόχος συντήρησης για την εναλαπρίλη ήταν 0,15 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 1 μηνός έως <1 έτους και 0,2 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς ηλικίας από 1 έτους έως <18 ετών με μέγιστη δόση 10 mg δύο φορές ημερησίως.

Στη μελέτη 9 ασθενείς ήταν ηλικίας από 1 μηνός έως <1 έτους, 61 ασθενείς ήταν ηλικίας από 1 έτους έως <2 ετών, 85 ασθενείς ήταν ηλικίας από 2 έως <6 ετών και 220 ασθενείς ήταν ηλικίας από 6 έως <18 ετών. Κατά την έναρξη, 15,7% των ασθενών ήταν NYHA/ROSS κατηγορίας I, 69,3% ήταν κατηγορίας II, 14,4% ήταν κατηγορίας III και 0,5% ήταν κατηγορίας IV. Το μέσο LVEF ήταν 32%. Οι πιο κοινές υποκείμενες αιτίες της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν οι σχετιζόμενες με την καρδιομυοπάθεια (63,5%). Πριν τη συμμετοχή στη μελέτη, οι ασθενείς λάμβαναν πιο συχνά αναστολείς ACE/ARBs (93%),  $\beta$ -αποκλειστές (70%), ανταγωνιστές αλδοστερόνης (70%), και διουρητικά (84%).

Οι Πιθανότητες Mann-Whitney του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου της παγκόσμιας κατάταξης ήταν 0,907 (95% CI 0,72, 1,14), αριθμητικά υπέρ της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνη (βλ. Πίνακα 4). Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και η εναλαπρίλη έδειξαν συγκρίσιμες κλινικά σχετικές βελτιώσεις στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της κατηγορίας NYHA/ROSS και στη μεταβολή της βαθμολογίας PGIS σε σύγκριση με την έναρξη. Την εβδομάδα 52, οι μεταβολές της λειτουργικής κατηγορίας NYHA/ROSS από την έναρξη ήταν: βελτιωμένες στο 37,7% και 34,0%, αμετάβλητες στο 50,6% και 56,6%, χειρότερες στο 11,7% και 9,4% των ασθενών για τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και την εναλαπρίλη αντίστοιχα. Παρόμοια, οι μεταβολές στη βαθμολογία PGIS από την έναρξη ήταν: βελτιωμένες στο 35,5% και 34,8%, αμετάβλητες στο 48,0% και 47,5%, χειρότερες στο 16,5% και 17,7% των ασθενών για τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη και την εναλαπρίλη αντίστοιχα. Το NT-proBNP μειώθηκε σημαντικά από τα αρχικά επίπεδα και στις δύο ομάδες θεραπείας. Το μέγεθος της μείωσης του NT-proBNP με το Neparvis ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια στο PARADIGM-HF. Επειδή η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη βελτίωσε τα αποτελέσματα και μείωσε το NT-proBNP στο PARADIGM-HF, οι μειώσεις του NT-proBNP σε συνδυασμό με τις συμπτωματικές και λειτουργικές βελτιώσεις από τα αρχικά επίπεδα που παρατηρήθηκαν στο PANORAMA-HF θεωρήθηκαν εύλογη βάση για την εξαγωγή κλινικών οφελών σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Υπήρχαν πολύ λίγοι ασθενείς ηλικίας κάτω του 1 έτους για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

**Πίνακας 4 Επίδραση της θεραπείας για το πρωτεόν τελικό σημείο παγκόσμιας κατάταξης στο PANORAMA-HF**

	<b>Σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη N=187</b>	<b>Εναλαπρίλη N=188</b>	<b>Επίδραση θεραπείας</b>
<b>Πρωτεόν τελικό σημείο παγκόσμιας κατάταξης</b>	Πιθανότητα ευνοϊκής έκβασης (%)*	Πιθανότητα ευνοϊκής έκβασης (%)*	Πιθανότητες** (95% CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

\* Η πιθανότητα ευνοϊκής έκβασης ή η πιθανότητα Mann-Whitney (MWP) της λαμβανόμενης θεραπείας υπολογίστηκε με βάση το ποσοστό των νικών στις συγκρίσεις κατά ζεύγη της συνολικής βαθμολογίας κατάταξης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη έναντι των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εναλαπρίλη (κάθε υψηλότερη βαθμολογία υπολογίζεται ως μία νίκη και κάθε ίση βαθμολογία υπολογίζεται ως μισή νίκη).

\*\* Οι πιθανότητες Mann Whitney υπολογίστηκαν ως οι υπολογιζόμενες (MWP) για την εναλαπρίλη διαιρούμενες με τις υπολογιζόμενες MWP για τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη, με απόδοση <1 υπέρ της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης και >1 υπέρ της εναλαπρίλης.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η βαλσαρτάνη που περιέχεται στη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη είναι περισσότερο βιοδιαθέσιμη από την βαλσαρτάνη σε άλλα σκευάσματα που κυκλοφορούν σε δισκία. Τα 26 mg, 51 mg και 103 mg βαλσαρτάνης που περιέχεται στη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη είναι ισοδύναμα με τα αντίστοιχα 40 mg, 80 mg και 160 mg βαλσαρτάνης που περιέχεται σε άλλα σκευάσματα που κυκλοφορούν σε δισκία.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης αξιολογήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ηλικίας από 1 μηνός έως <1 έτους και από 1 έτους έως <18 ετών και έδειξε ότι το φαρμακοκινητικό προφίλ της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς είναι παρόμοιο.

## Ενήλικες

### Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση, η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη διασπάται σε βαλσαρτάνη και το προφάρμακο σακουμπιτρίλης. Η σακουμπιτρίλη μεταβολίζεται περαιτέρω στον ενεργό μεταβολίτη LBQ657. Αυτά επιτυγχάνουν μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε 2 ώρες, 1 ώρα και 2 ώρες, αντίστοιχα. Η από στόματος απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της σακουμπιτρίλης και της βαλσαρτάνης εκτιμάται ότι είναι περισσότερη από 60% και 23%, αντίστοιχα.

Μετά από δύο φορές την ημέρα χορήγηση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης, τα επίπεδα σταθερής κατάστασης της σακουμπιτρίλης, του LBQ657 και της βαλσαρτάνης επιτυγχάνονται σε τρεις ημέρες. Σε σταθερή κατάσταση, η σακουμπιτρίλη και η βαλσαρτάνη δεν συσσωρεύονται σημαντικά, ενώ το LBQ657 συσσωρεύεται κατά 1,6 φορές. Η χορήγηση με τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στις συστηματικές εκθέσεις σακουμπιτρίλης, LBQ657 και βαλσαρτάνης. Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

### Κατανομή

Η σακουμπιτρίλη, το LBQ657 και η βαλσαρτάνη συνδέεται σε μεγάλο ποσοστό με πρωτεΐνες του πλάσματος (94-97%). Με βάση τη σύγκριση των εκθέσεων στο πλάσμα και στο ENY, το LBQ657 διαπερνάει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε περιορισμένο βαθμό (0,28%). Ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής της βαλσαρτάνης και της σακουμπιτρίλης ήταν 75 λίτρα έως 103 λίτρα, αντίστοιχα.

### Βιομετασχηματισμός

Η σακουμπιτρίλη μετατρέπεται άμεσα σε LBQ657 από τις καρβοξυλεστεράσες 1β και 1γ. Το LBQ657 δεν μεταβολίζεται περαιτέρω σε σημαντικό βαθμό. Η βαλσαρτάνη μεταβολίζεται ελάχιστα, καθώς μόνο το 20% της δόσης ανακτάται ως μεταβολίτες. Στο πλάσμα έχει αναγνωριστεί ένας υδροξυλικός μεταβολίτης της βαλσαρτάνης σε χαμηλές συγκεντρώσεις (<10%).

Καθώς ο μεσολαβούμενος από ένζυμα του CYP450 μεταβολισμός της σακουμπιτρίλης και της βαλσαρτάνης είναι ελάχιστος, η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα ένζυμα του CYP450 δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική.

Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* υποδεικνύουν ότι η πιθανότητα φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο CYP 450 είναι χαμηλή δεδομένου ότι υφίσταται περιορισμένος μεταβολισμός της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης μέσω των ενζύμων CYP450. Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη δεν επάγει ούτε αναστέλλει τα ένζυμα του CYP450.

### Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση, το 52-68% της σακουμπιτρίλης (κυρίως ως LBQ657) και περίπου το 13% της βαλσαρτάνης και των μεταβολιτών απεκκρίνονται στα ούρα. Το 37-48% της σακουμπιτρίλης (κυρίως ως LBQ657) και το 86% της βαλσαρτάνης και των μεταβολιτών απεκκρίνονται στα κόπρανα.

Η σακουμπιτρίλη, το LBQ657 και η βαλσαρτάνη αποβάλλονται από το πλάσμα με μέση ημίσεια ζωή αποβολής ( $T_{1/2}$ ) περίπου τις 1,43 ώρες, τις 11,48 ώρες και τις 9,90 ώρες, αντίστοιχα.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της σακουμπιτρίλης, του LBQ657 και της βαλσαρτάνης ήταν σχεδόν γραμμική σε ένα εύρος δοσολογίας της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης από 24 mg σακουμπιτρίλης/26 mg βαλσαρτάνης σε 97 mg σακουμπιτρίλης/103 mg βαλσαρτάνης.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### Νεφρική δυσλειτουργία

Παρατηρήθηκε συσχετισμός μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της συστηματικής έκθεσης στο LBQ657 σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και της έκθεσης στη βαλσαρτάνη σε ασθενείς με σοβαρά νεφρική δυσλειτουργία. Η έκθεση του LBQ657 σε ασθενείς με μέτρια ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ήταν 1,4 έως και 2,2 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τους ασθενείς ήπιας νεφρικής δυσλειτουργίας ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), η μεγαλύτερη ομάδα ασθενών που έλαβαν μέρος στην μελέτη PARADIGM-HF. Η έκθεση στην βαλσαρτάνη ήταν παρόμοια στους ασθενείς μέτριας και σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με τους ασθενείς ήπιας νεφρικής δυσλειτουργίας. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διύλιση. Ωστόσο, το LBQ657 και η βαλσαρτάνη συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες πλάσματος και, επομένως, είναι απίθανη η αποτελεσματική αφαίρεση με διύλιση.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, οι εκθέσεις της σακουμπιτρίλης αυξήθηκαν κατά 1,5 και 3,4 φορές, του LBQ657 κατά 1,5 και 1,9 φορές και της βαλσαρτάνης κατά 1,2 και 2,1 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους αντίστοιχους υγιείς εθελοντές. Όμως, σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, οι εκθέσεις στις ελεύθερες συγκεντρώσεις του LBQ657 αυξήθηκε κατά 1,47 και 3,08 φορές, αντίστοιχα και οι εκθέσεις στις ελεύθερες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης αυξήθηκαν αντιστίχως κατά 1,09 και 2,20 φορές, σε σύγκριση με παρόμοια υγιή άτομα. Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

### Επίδραση του φύλου

Η φαρμακοκινητική της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (σακουμπιτρίλη, LBQ657 και βαλσαρτάνη) είναι παρόμοια μεταξύ ανδρών και γυναικών.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα (μελέτες στα συστατικά σακουμπιτρίλη και βαλσαρτάνη και/ή σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη) δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και γονιμότητας.

### Γονιμότητα, αναπαραγωγή και ανάπτυξη

Η θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης οδήγησε σε αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα σε αρουραίους σε δόσεις  $\geq 49 \text{ mg}$  σακουμπιτρίλης/ $51 \text{ mg}$  βαλσαρτάνης/kg/ημέρα ( $\leq 0,72$  φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο [MRHD] με βάση την AUC) και σε κουνέλια σε δόσεις  $\geq 4,9 \text{ mg}$  σακουμπιτρίλης/ $5,1 \text{ mg}$  βαλσαρτάνης/kg/ημέρα (2 φορές και 0,03 φορές τη MRHD με βάση την AUC της βαλσαρτάνης και του LBQ657, αντίστοιχα). Είναι τερατογόνο με βάση τη χαμηλή επίπτωση υδροκέφαλου στο έμβryo, που σχετίζεται με τοξικές δόσεις για τη μητέρα, η οποία παρατηρήθηκε σε κουνέλια σε δόση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης  $\geq 4,9 \text{ mg}$  σακουμπιτρίλης/ $5,1 \text{ mg}$  βαλσαρτάνης/kg/ημέρα. Καρδιαγγειακές ανωμαλίες (κυρίως καρδιομεγαλία) παρατηρήθηκαν σε εμβρυϊκά κουνέλια σε μη τοξική δόση για την μητέρα ( $1,46 \text{ mg}$  σακουμπιτρίλης/ $1,54 \text{ mg}$  valsartan/kg/day). Μια μικρή αύξηση σε δύο εμβρυϊκές σκελετικές μεταβολές (παραμορφωμένο στερνίδιο, στερνίδιο διμερούς οστεοποίησης) παρατηρήθηκαν σε κουνέλια με δόση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης  $4,9 \text{ mg}$  σακουμπιτρίλης/ $5,1 \text{ mg}$  βαλσαρτάνης/kg/ημέρα. Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης στο έμβryo οφείλονται στην ανταγωνιστική δράση στους υποδοχείς της αγγειοτενσίνης (βλ. παράγραφο 4.6).

Η θεραπεία με σακουμιπρίλη κατά την διάρκεια οργανογένεσης είχε ως αποτέλεσμα την εμβρυϊκή θνησιμότητα και εμβρυϊκή τοξικότητα (μειωμένο σωματικό βάρος εμβρύου και σκελετικές δυσμορφίες) σε κουνέλια με τοξικές δόσεις για την μητέρα (500 mg/kg/ημέρα, 5,7 φορές το MRHD με βάση την AUC του LBQ657). Μια ελάχιστη καθυστέρηση γενικά στην οστεοποίηση παρατηρήθηκε σε δόσεις >50 mg/kg/ημέρα. Η διαπίστωση αυτή δεν θεωρείται δυσμενής. Δεν υπήρχαν ενδείξεις εμβρυϊκής τοξικότητας και τερατογένεσης σε κουνέλια που αντιμετωπίστηκαν με σακουμιπρίλη. Το εμβρυϊκό επίπεδο όπου δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες επιδράσεις (NOAEL) για τη σακουμιπρίλη ήταν το ελάχιστο 750 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και 200 mg/kg/ημέρα σε κουνέλια (2,2 φορές το MRHD με βάση την AUC του LBQ657).

Μελέτες προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους που διεξήχθησαν με τη σακουμιπρίλη σε υψηλές δόσεις έως και 750 mg/kg/ημέρα (2,2 φορές τη MRHD με βάση την AUC) και τη βαλσαρτάνη σε δόσεις έως και 600 mg/kg/ημέρα (0,86 φορές τη MRHD με βάση την AUC) υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, της κύησης και του θηλασμού μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη και την επιβίωση του νεογνού.

### Λοιπά προκλινικά ευρήματα

#### Σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη

Οι επιδράσεις της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης στις συγκεντρώσεις του β-αμυλοειδούς στο ENY και στον εγκεφαλικό ιστό αξιολογήθηκαν σε νεαρούς (ηλικίας 2-4 ετών) πιθήκους cynomolgus που αντιμετωπίστηκαν με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη (24 mg σακουμιπρίλης/26 mg βαλσαρτάνης /kg/ημέρα) για δύο εβδομάδες. Σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε μείωση στην κάθαρση του Αβ στο ENY σε πιθήκους cynomolgus, αυξάνοντας τα επίπεδα των Αβ1-40, 1-42 και 1-38 στο ENY. Δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη αύξηση των επιπέδων του Αβ στον εγκέφαλο. Αυξήσεις των Αβ1-40 και 1-42 στο ENY δεν παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη διάρκειας δύο εβδομάδων σε υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 5.1). Επιπλέον, σε μία τοξικολογική μελέτη σε πιθήκους cynomolgus που αντιμετωπίστηκαν με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη στα 146 mg σακουμιπρίλης/154 mg βαλσαρτάνης /kg/ημέρα για 39 εβδομάδες, δεν παρατηρήθηκε ένδειξη για αμυλοειδείς πλάκες στον εγκέφαλο. Το περιεχόμενο αμυλοειδούς, ωστόσο, δεν αξιολογήθηκε ποσοτικά σε αυτή τη μελέτη.

#### Σακουμιπρίλη

Σε νεαρούς αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με σακουμιπρίλη (7 έως 70 ημέρες μετά την γέννηση), παρατηρήθηκε μείωση στην ανάπτυξη της οστικής μάζας σε σχέση με την ηλικία και την οστική επιμήκυνση περίπου στο διπλάσιο της έκθεσης AUC στον ενεργό μεταβολίτη της σακουμιπρίλης, LBQ657, με βάση την παιδιατρική κλινική δόση σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης των 3,1 mg/kg δύο φορές ημερησίως. Ο μηχανισμός αυτών των ευρημάτων σε νεαρούς αρουραίους, και κατά συνέπεια, η συνάφεια με τον ανθρώπινο παιδιατρικό πληθυσμό είναι άγνωστος. Σε μελέτη με ενήλικες αρουραίους παρατηρήθηκε μόνο μία ελάχιστη παροδική ανασταλτική επίδραση στην οστική πυκνότητα, αλλά όχι σε άλλες παραμέτρους σχετικές με την ανάπτυξη των οστών, υποδεικνύοντας ότι δεν παρουσιάστηκε σχετική επίδραση της σακουμιπρίλης στα οστά ενήλικων αρουραίων υπό κανονικές συνθήκες. Επομένως, δεν μπορεί να αποκλειστεί η ήπια παροδική παρέμβαση της σακουμιπρίλης με τη πρόωμη φάση της επούλωσης του κατάγματος σε ενήλικες. Κλινικά δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς (μελέτη PANORAMA-HF) δεν έδειξαν στοιχεία ότι η σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη έχει επίδραση στο σωματικό βάρος, το ύψος, την περίμετρο της κεφαλής και το ποσοστό καταγμάτων. Η οστική πυκνότητα δεν μετρήθηκε στη μελέτη. Ωστόσο, τα μακροχρόνια παιδιατρικά δεδομένα για την ανάπτυξη (οστών) και τα ποσοστά καταγμάτων δεν είναι διαθέσιμα.

### Βαλσαρτάνη

Σε νεαρούς αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη (7 έως 70 ημέρες μετά την γέννηση), χαμηλές δόσεις του 1 mg/kg/ημέρα προκάλεσε επίμονες μη αναστρέψιμες μεταβολές των νεφρών που συμπεριλαμβάνουν σωληνοειδή νεφροπάθεια (μερικές φορές συνοδεύεται από νέκρωση των επιθηλιακών σωληναρίων) και της πυελική διαστολή. Αυτές οι νεφρικές μεταβολές αντιπροσωπεύουν μια αναμενόμενη υπερβολική φαρμακολογική επίδραση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και των αναστολέων τύπου I της αγγειοτενσίνης II. Τέτοιες επιδράσεις παρατηρούνται εάν οι αρουραίοι λαμβάνουν θεραπεία κατά την διάρκεια των πρώτων 13 ημερών της ζωής τους. Αυτή η περίοδος συνάδει με 36 εβδομάδες ανθρώπινης κύησης, η οποία θα μπορούσε περιστασιακά να επεκταθεί έως και 44 εβδομάδες μετά τη σύλληψη στους ανθρώπους. Η λειτουργική νεφρική ωρίμανση είναι μια συνεχής διαδικασία εντός του πρώτου έτους της ζωής στον άνθρωπο. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί η κλινική σημασία σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω του 1 έτους, ενώ τα προκλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν ανησυχία για την ασφάλεια για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας άνω του 1 έτους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας του κοκκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Στεατικό μαγνήσιο  
Πυρίτιο κολλοειδές άνυδρο  
Τάλκη

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Βασικό βουτυλιωμένο μεθακρυλικό συμπολυμερές  
Τάλκη  
Στεατικό οξύ  
Νάτριο λαουρυλοθειικό

#### Συστατικά κελύφους καψακίου

##### *Neravis 6 mg/6 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια*

Υπρομελλόζη  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)

##### *Neravis 15 mg/16 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια*

Υπρομελλόζη  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο(E172)

#### Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας  
Προπυλενογλυκόλη  
Σιδήρου οξείδιο κόκκινο (E172)  
Αμμωνίας διάλυμα (συμπυκνωμένο)  
Καλίου υδροξείδιο

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασίες τύπου blister PA/AL/PVC.

Neparvis 6 mg/6 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

Συσκευασία: 60 καψακίων

Neparvis 15 mg/16 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

Συσκευασία: 60 καψακίων

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό

Οι ασθενείς και οι φροντιστές πρέπει να καθοδηγούνται να ανοίγουν προσεκτικά το(α) καψάκιο(α) για να αποφεύγεται η διαρροή ή η διασπορά του περιεχομένου του καψακίου στον αέρα. Συνιστάται να κρατάτε το καψάκιο σε όρθια θέση με το έγχρωμο καπάκι στο επάνω μέρος και να τραβάτε το καπάκι μακριά από το σώμα του καψακίου

Το περιεχόμενο του καψακίου πρέπει να περιχύνεται σε 1 έως 2 κουταλάκια του γλυκού μαλακής τροφής σε ένα μικρό δοχείο.

Η τροφή που περιέχει τα κοκκία πρέπει να καταναλώνεται αμέσως.

Τα κενά κελύφη των καψακίων πρέπει να απορρίπτονται αμέσως.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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



## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Neparvis 6 mg/6 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

EU/1/16/1103/018

Neparvis 15 mg/16 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

EU/1/16/1103/019

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Μαΐου 2016

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Φεβρουαρίου 2021

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Σλοβενία

Novartis Farma S.p.A  
Via Provinciale Schito 131  
80058 Torre Annunziata (NA)  
Ιταλία

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Γερμανία

LEK farmacevtska družba d. d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDAVA  
Trimlini 2D  
Lendava 9220  
Σλοβενία

Κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

Lek farmacevtska družba d.d.  
Verovskova Ulica 57  
1526 Ljubljana  
Σλοβενία

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Σλοβενία

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Γερμανία

Novartis Farmaceutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Ισπανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Neparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο 24 mg/26 mg περιέχει 24,3 mg σακουμπιτρίλης και 25,7 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμπιτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1103/001	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1103/008	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1103/009	20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1103/010	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Neparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, αποδεκτή συντομογραφημένη μορφή, εάν απαιτείται για τεχνικούς λόγους

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.



**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**(ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Neparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο 24 mg/26 mg περιέχει 24,3 mg σακουμπιτρίλης και 25,7 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμπιτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο

Πολυσυσκευασία: 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1103/017 196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (7 συσκευασίες των 28)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Neparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, αποδεκτή συντομογραφημένη μορφή, εάν απαιτείται για τεχνικούς λόγους

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Neparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο 24 mg/26 mg περιέχει 24,3 mg σακουμπιτρίλης και 25,7 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμπιτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1103/017

196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (7 συσκευασίες των 28

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Neparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, αποδεκτή συντομογραφημένη μορφή, εάν απαιτείται για τεχνικούς λόγους

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Neparvis 24 mg/26 mg δισκία  
σακουμπιρίλη/βαλσαρτάνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Neparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο 49 mg/51 mg περιέχει 48,6 mg σακουμπιτρίλης και 51,4 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμπιτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1103/002	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1103/003	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1103/011	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1103/012	20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Neparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, αποδεκτή συντομογραφημένη μορφή, εάν απαιτείται για τεχνικούς λόγους

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.



**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
(ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Neparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο 49 mg/51 mg περιέχει 48,6 mg σακουμπιτρίλης και 51,4 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμπιτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο

Πολυσυσκευασία: 168 (3 συσκευασίες των 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυσυσκευασία: 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1103/004

168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 συσκευασίες των 56)

EU/1/16/1103/013

196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (7 συσκευασίες των 28)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Neparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, αποδεκτή συντομογραφημένη μορφή, εάν απαιτείται για τεχνικούς λόγους

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Neparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο 49 mg/51 mg περιέχει 48,6 mg σακουμπιτρίλης και 51,4 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμπιτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται χωριστά.  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1103/004	168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 συσκευασίες των 56)
EU/1/16/1103/013	196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (7 συσκευασίες των 28)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Neparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, αποδεκτή συντομογραφημένη μορφή, εάν απαιτείται για τεχνικούς λόγους

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Neparvis 49 mg/51 mg δισκία  
σακουμπιρίλη/βαλσαρτάνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Neparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο 97 mg/103 mg περιέχει 97,2 mg σακουμπιτρίλης και 102,8 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμπιτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1103/005	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1103/006	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1103/014	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1103/015	20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Neparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, αποδεκτή συντομογραφημένη μορφή, εάν απαιτείται για τεχνικούς λόγους

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.



**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**(ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Neparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο 97 mg/103 mg περιέχει 97,2 mg σακουμπιτρίλης και 102,8 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμπιτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυσυσκευασία: 168 (3 συσκευασίες των 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολυσυσκευασία: 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1103/007

168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 συσκευασίες των 56)

EU/1/16/1103/016

196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (7 συσκευασίες των 28)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Neparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, αποδεκτή συντομογραφημένη μορφή, εάν απαιτείται για τεχνικούς λόγους

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Neparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο 97 mg/103 mg περιέχει 97,2 mg σακουμπιτρίλης και 102,8 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμπιτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται χωριστά.  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1103/007 168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 συσκευασίες των 56)  
EU/1/16/1103/016 196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (7 συσκευασίες των 28)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Neparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, αποδεκτή συντομογραφημένη μορφή, εάν απαιτείται για τεχνικούς λόγους

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Neparvis 97 mg/103 mg δισκία  
σακουμπιρίλη/βαλσαρτάνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Neparvis 6 mg/6 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια  
σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 4 κοκκία που ισοδυναμούν με 6,1 mg σακουμπιτρίλης και 6,4 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμπιτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

60 καψάκια που το κάθε ένα περιέχει 4 κοκκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Ανοίξτε το καψάκιο και περιχύσετε τα κοκκία στο φαγητό.  
Μην καταπίνετε τα καψάκια.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1103/018

60 καψάκια που το κάθε ένα περιέχει 4 κοκκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Neparvis 6 mg/6 mg κοκκία

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Neparvis 6 mg/6 mg κοκκία σε καψάκια  
σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Μην καταπίνετε τα καψάκια

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Neparvis 15 mg/16 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια  
σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 10 κοκκία που ισοδυναμούν με 15,18 mg σακουμπιτρίλης και 16,07 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμπιτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

60 καψάκια που το κάθε ένα περιέχει 10 κοκκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Ανοίξτε το καψάκιο και περιχύσετε τα κοκκία στο φαγητό.  
Μην καταπίνετε τα καψάκια.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1003/019

60 καψάκια που το κάθε ένα περιέχει 10 κοκκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Neparvis 15 mg/16 mg κοκκία

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Neparvis 15 mg/16 mg κοκκία σε καψάκια  
σακουμπιρίλη/βαλσαρτάνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Μην καταπίνετε τα καψάκια.

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Neparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Neparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Neparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Neparvis και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Neparvis
3. Πώς να πάρετε το Neparvis
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Neparvis
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Neparvis και ποια είναι η χρήση του

Το Neparvis είναι ένα φάρμακο για την καρδιά που περιέχει ένα αναστολέα της νεπριλυσίνης και των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης. Περιέχει δύο δραστικές ουσίες, τη σακουμπιτρίλη και τη βαλσαρτάνη.

Το Neparvis χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ενός τύπου χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους (ενός έτους και μεγαλύτερα).

Αυτός ο τύπος καρδιακής ανεπάρκειας εμφανίζεται όταν η καρδιά είναι αδύναμη και δεν μπορεί να αντλήσει αρκετό αίμα προς τους πνεύμονες και τον υπόλοιπο οργανισμό. Τα πιο συχνά συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας είναι αναπνευστική δυσχέρεια, κόπωση, κούραση και οίδημα των αστραγάλων.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Neparvis

### Μην πάρετε το Neparvis:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη σακουμιπρίλη, τη βαλσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που λαμβάνετε κάποιο άλλο είδος φαρμάκου που ονομάζεται αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη ή ραμπρίλη), οι οποίοι χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή της καρδιακής ανεπάρκειας. Σε περίπτωση που λαμβάνετε αναστολέα ΜΕΑ, περιμένετε για 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης προτού πάρετε το Neparvis (βλέπε «Άλλα φάρμακα και Neparvis»).
- σε περίπτωση που είχατε ποτέ εμφανίσει μία αντίδραση που ονομάζεται αγγειοοίδημα (ταχεία ανάπτυξη οίδηματος κάτω από το δέρμα σε περιοχές όπως το πρόσωπο, το λαιμό, τα χέρια και τα πόδια το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό εάν το οίδημα στον λαιμό αποφράσσει τον αεραγωγό) κατά τη λήψη αναστολέα ΜΕΑ ή αναστολέα των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARB) (όπως βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη ή ιρβεσαρτάνη).
- σε περίπτωση που έχετε ιστορικό αγγειοοιδήματος το οποίο είναι κληρονομικό ή του οποίου η αιτία είναι άγνωστη (ιδιοπαθές).
- σε περίπτωση που έχετε διαβήτη ή έχετε κάποια νεφρική δυσλειτουργία και λαμβάνετε θεραπεία με ένα φάρμακο για μείωση της αρτηριακής πίεσης που περιέχει αλίσκιρηνη (βλέπε «Άλλα φάρμακα και Neparvis»).
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή ηπατική ασθένεια.
- σε περίπτωση που είστε περισσότερο από 3 μήνες έγκυος («Κύηση και θηλασμός»).

**Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, μην πάρετε το Neparvis και ενημερώστε το γιατρό σας.**

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν ή αφού πάρετε το Neparvis:

- εάν λαμβάνετε θεραπεία με αναστολέα των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARB) ή με αλίσκιρηνη (βλέπε «Μην πάρετε το Neparvis»).
- εάν έχετε ποτέ εμφανίσει αγγειοοίδημα (βλέπε «Μην πάρετε το Neparvis» και παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).
- εάν έχετε χαμηλή αρτηριακή πίεση ή λαμβάνετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα που μειώνουν την αρτηριακή σας πίεση (για παράδειγμα, κάποιο φάρμακο που αυξάνει την παραγωγή ούρων (διουρητικό)) ή εάν έχετε έμετο ή διάρροια, ειδικά για άτομα ηλικίας των 65 ετών και άνω, ή αν έχετε νεφρική ασθένεια και χαμηλή αρτηριακή πίεση.
- εάν έχετε νεφρική ασθένεια.
- εάν υποφέρετε από αφυδάτωση.
- εάν έχετε στένωση της νεφρικής σας αρτηρίας.
- εάν έχετε ηπατική ασθένεια.
- εάν παρουσιάσετε ψευδαισθήσεις, παράνοια ή αλλαγές στο μοτίβο ύπνου ενώ λαμβάνετε το Neparvis.
- εάν έχετε υπερκαλιαιμία (υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα)
- εάν πάσχετε από καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας IV κατά NYHA (δεν μπορείτε να συνεχίσετε οποιαδήποτε σωματική δραστηριότητα χωρίς δυσφορία και μπορεί να έχετε συμπτώματα ακόμα και σε ανάπαυση).

**Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό σας ή το νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Neparvis.**

Ενδέχεται να είναι απαραίτητο ο γιατρός σας να ελέγχει την ποσότητα του καλίου και νατρίου στο αίμα σας σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Neparvis. Επιπρόσθετα, ο γιατρός σας μπορεί να ελέγχει την αρτηριακή σας πίεση κατά την αρχή της θεραπείας και κατά την αύξηση των δόσεων.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Μην δίνετε το φάρμακο αυτό σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Για παιδιά ενός έτους και μεγαλύτερα με σωματικό βάρος λιγότερο των 40 kg, αυτό το φάρμακο θα χορηγείται ως κοκκία (αντί ως δισκία).

### **Άλλα φάρμακα και Neparvis**

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή το νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Μπορεί να είναι απαραίτητο να αλλάξετε τη δόση, να λάβετε άλλες προφυλάξεις ή, ακόμα και να διακόψετε τη λήψη κάποιου από τα φάρμακα αυτά. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τα ακόλουθα φάρμακα:

- Αναστολείς ΜΕΑ. Μην πάρετε το Neparvis με αναστολείς ΜΕΑ. Σε περίπτωση που λαμβάνετε αναστολέα ΜΕΑ, περιμένετε 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του αναστολέα ΜΕΑ προτού ξεκινήσετε να λαμβάνετε το Neparvis (βλέπε «Μην πάρετε το Neparvis»). Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Neparvis, περιμένετε 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Neparvis προτού ξεκινήσετε να λαμβάνετε κάποιο αναστολέα ΜΕΑ.
- λοιπά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας ή για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, όπως αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ή αλυσκικρένη (βλέπε «Μην πάρετε το Neparvis»).
- ορισμένα φάρμακα που είναι γνωστά ως στατίνες και χρησιμοποιούνται για τη μείωση των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης (για παράδειγμα ατορβαστατίνη).
- σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη, βαρδεναφίλη ή αβαναφίλη, τα οποία είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας ή της πνευμονικής υπέρτασης.
- φάρμακα που αυξάνουν την ποσότητα του καλίου στο αίμα. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά φάρμακα και ηπαρίνη.
- παυσίπονα που ονομάζονται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (Cox-2). Εάν λαμβάνετε ένα από αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας ενδέχεται να θέλει να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία κατά την έναρξη ή την προσαρμογή της θεραπείας (βλέπε «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).
- λίθιο, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων ψυχιατρικής νόσου.
- φουροσεμίδα, ένα φάρμακο που ανήκει στην κατηγορία των διουρητικών τα οποία χρησιμοποιούνται για να αυξηθεί η ποσότητα των ούρων που παράγετε.
- νιτρογλυκερίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της στηθάγχης.
- ορισμένα είδη αντιβιοτικών (ομάδα ριφαμικίνης), κυκλοσπορίνη (χρησιμοποιείται για την πρόληψη της απόρριψης των μεταμοσχευμένων οργάνων) ή αντικά όπως η ριτοναβίρη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του HIV/AIDS).
- μετφορμίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του διαβήτη.

**Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Neparvis.**



## **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### Κύηση

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας κατά κανόνα θα σας συμβουλέψει να σταματήσετε τη λήψη αυτού του φαρμάκου προτού μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είστε έγκυος, και θα σας συμβουλέψει να πάρετε κάποιο άλλο φάρμακο αντί του Neparvis.

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε έγκυος άνω των 3 μηνών, καθώς ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν χρησιμοποιηθεί μετά τον τρίτο μήνα της κύησης.

### Θηλασμός

Το Neparvis δεν συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκέφτεστε να ξεκινήσετε θηλασμό.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Προτού οδηγήσετε κάποιο όχημα, χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή χειριστείτε μηχανήματα, ή κάνετε άλλες δραστηριότητες που απαιτούν συγκέντρωση, βεβαιωθείτε ότι γνωρίζετε πώς επηρεάζετε από το Neparvis. Εάν αισθάνεστε ζάλη ή αυξημένη κόπωση κατά τη διάρκεια της λήψης αυτού του φαρμάκου, μην οδηγείτε οχήματα ή δίκυκλα και μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές.

### **Το Neparvis περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 97 mg/103 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Neparvis**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### Ενήλικες

Συνήθως θα ξεκινήσετε λαμβάνοντας ένα δισκίο 24 mg/26 mg ή 49 mg/51 mg δύο φορές την ημέρα (ένα δισκίο το πρωί και ένα δισκίο το βράδυ). Ο γιατρός σας θα αποφασίσει την ακριβή αρχική σας δόση βάσει των φαρμάκων που λαμβάνετε προηγουμένως και της αρτηριακής σας πίεσης. Εν συνεχεία ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τη δόση κάθε 2-4 εβδομάδες ανάλογα με το πως ανταποκρίνεστε στη θεραπεία έως ότου βρεθεί η βέλτιστη δόση για εσάς.

Η συνήθης επιθυμητή δόση είναι 97 mg/103 mg χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα (ένα δισκίο το πρωί και ένα δισκίο το βράδυ).

### Παιδιά και έφηβοι (ενός έτους και μεγαλύτερα)

Ο γιατρός σας (ή ο γιατρός του παιδιού σας) θα αποφασίσει τη δόση έναρξης με βάση το σωματικό βάρος και άλλους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που έχουν προηγουμένως ληφθεί. Ο γιατρός θα προσαρμόζει τη δόση κάθε 2-4 εβδομάδες μέχρι να βρεθεί η καλύτερη δόση.

Το Neparvis πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως (ένα δισκίο το πρωί και ένα δισκίο το βράδυ).

Τα Neparvis επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 40 kg. Για αυτούς τους ασθενείς, είναι διαθέσιμα τα Neparvis κοκκία.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν το Neparvis μπορούν να αναπτύξουν χαμηλή αρτηριακή πίεση (ζαλάδα, ελαφριά ζάλη), υψηλό επίπεδο του καλίου στο αίμα (το οποίο θα ανιχνευθεί από τον γιατρό σας με εξέταση αίματος) ή μειωμένη λειτουργία των νεφρών. Αν συμβεί αυτό, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση οποιουδήποτε άλλου φαρμάκου παίρνετε, προσωρινά να μειώσει τη δόση του Neparvis, ή να σταματήσει εντελώς τη θεραπεία με το Neparvis.

Καταπίνετε τα δισκία με ένα ποτήρι νερό. Μπορείτε να πάρετε το Neparvis με ή χωρίς τροφή. Δεν συνιστάται ο διαχωρισμός ή σύνθλιψη των δισκίων.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Neparvis από την κανονική**

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν κατά λάθος πήρατε περισσότερα δισκία Neparvis από όσα πρέπει, ή εάν κάποιος άλλος πήρε τα δισκία σας. Ενημερώστε το συντομότερο δυνατό το γιατρό σας και ξεπλώστε εάν εμφανίσετε έντονη ζάλη και/ή λιποθυμία.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Neparvis**

Συνιστάται να παίρνετε το φάρμακό σας την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Ωστόσο, εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, θα πρέπει απλά να πάρετε την επόμενη κατά την προγραμματισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Neparvis**

Η διακοπή της θεραπείας με Neparvis μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της πάθησής σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές.**

- Σταματήστε τη λήψη του Neparvis και καλέστε για ιατρική περίθαλψη αμέσως εάν παρατηρήσετε οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και/ή του φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολίες στην αναπνοή ή στην κατάποση. Αυτά ενδεχομένως να είναι σημεία αγγειοοιδήματος (Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα).

#### **Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

Εάν οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω καταστεί σοβαρή, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

#### **Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- χαμηλή αρτηριακή πίεση, η οποία μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα ζαλάδας και ελαφριάς ζάλης (υπόταση)
- υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα, φαίνεται σε αιματολογική εξέταση (υπερκαλιαιμία)
- μειωμένη νεφρική λειτουργία (νεφρική ανεπάρκεια)

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- βήχας
- ζάλη
- διάρροια
- χαμηλά επίπεδα ερυθροκυττάρων φαίνεται σε αιματολογική εξέταση (αναιμία)
- κούραση (κόπωση)
- (οξεία) ανικανότητα των νεφρών να δουλεύουν σωστά (νεφρική ανεπάρκεια)
- χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα, φαίνεται σε αιματολογική εξέταση (υποκαλιαιμία)
- κεφαλαλγία
- λιποθυμία (συγκοπή)
- αδυναμία (εξασθένιση)
- τάση προς έμετο (ναυτία)
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (ζαλάδα, ελαφριά ζάλη) κατά τη μετάβαση από καθιστή ή ξαπλωτή θέση σε όρθια θέση
- γαστρίτιδα (πόνος στο στομάχι, ναυτία)
- αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος)
- χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, φαίνεται σε αιματολογική εξέταση (υπογλυκαιμία)

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- αλλεργική αντίδραση με εξάνθημα και κνησμός (υπερευαισθησία)
- ζάλη κατά τη μετάβαση από καθιστή σε όρθια θέση (ζάλη θέσης)
- χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα, φαίνεται σε αιματολογική εξέταση (υπονατριαιμία)

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1,000 άτομα)

- να βλέπετε, να ακούτε ή να αισθάνεστε πράγματα που δεν υπάρχουν (ψευδαισθήσεις)
- αλλαγές στο μοτίβο ύπνου (διαταραχή ύπνου)

**Πολύ σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα)

- παράνοια

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Neparvis**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία τύπου κυψέλης μετά το «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία του είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει σημεία καταστροφής.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Neparvis

- Οι δραστικές ουσίες είναι η σακουμιπτρίλη και η βαλσαρτάνη.
  - Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 24 mg/26 mg περιέχει 24,3 mg σακουμιπτρίλης και 25,7 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμιπτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).
  - Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 49 mg/51 mg περιέχει 48,6 mg σακουμιπτρίλης και 51,4 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμιπτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).
  - Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 97 mg/103 mg περιέχει 97,2 mg σακουμιπτρίλης και 102,8 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σακουμιπτρίλης βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).
- Τα άλλα συστατικά στον πυρήνα του δισκίου είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, κροσποβιδόνη, στεατικό μαγνήσιο, τάλκη και άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο (βλέπε τέλος παραγράφου 2 «Το Neparvis περιέχει νάτριο»).
- Η επικάλυψη των δισκίων των 24 mg/26 mg και 97 mg/103 mg περιέχουν υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 4000, τάλκη, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172) και σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172).
- Η επικάλυψη του δισκίου των 49 mg/51 mg περιέχει υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 4000, τάλκη, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172) και κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

### Εμφάνιση του Neparvis και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Neparvis 24 mg/26 mg είναι βιολετί-λευκά, οβάλ δισκία με τυπωμένο το «NVR» στη μία όψη και το «LZ» στην άλλη όψη. Οι κατα προσέγγιση διαστάσεις του δισκίου είναι 13,1 mm x 5,2 mm.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Neparvis 49 mg/51 mg είναι υποκίτρινα, οβάλ δισκία με τυπωμένο το «NVR» στη μία όψη και το «L1» στην άλλη όψη. Οι κατα προσέγγιση διαστάσεις του δισκίου είναι 13,1 mm x 5,2 mm.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Neparvis 97 mg/103 mg είναι ανοικτό ροζ, οβάλ δισκία με τυπωμένο το «NVR» στη μία όψη και το «L11» στην άλλη όψη. Οι κατα προσέγγιση διαστάσεις του δισκίου είναι 15,1 mm x 6,0 mm.

Τα δισκία διατίθενται συσκευασίες των 14, 20, 28 ή 56 δισκίων και σε πολυσυσκευασίες που αποτελούνται από 7 συσκευασίες των 28 δισκίων. Τα δισκία 49 mg/51 mg και 97 mg/103 mg διατίθενται επίσης σε πολυσυσκευασίες που αποτελούνται από 3 συσκευασίες των 56 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

**Παρασκευαστής**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Σλοβενία

Novartis Farma S.p.A

Via Provinciale Schito 131  
80058 Torre Annunziata (NA)  
Ιταλία

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Γερμανία

LEK farmacevtska družba d. d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDAVA

Trimlini 2D  
Lendava 9220  
Σλοβενία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**España**

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.  
Tel: +34 91 375 62 30

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas,  
Lda.  
Tel: +351 21 312 2000

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**Neparvis 6 mg/6 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια**  
**Neparvis 15 mg/16 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια**  
σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε εσείς (ή το παιδί σας) να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας (ή το παιδί σας). Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε εσείς (ή το παιδί σας) κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Neparvis και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε εσείς (ή το παιδί σας) το Neparvis
3. Πώς να πάρετε το Neparvis
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Neparvis
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Neparvis και ποια είναι η χρήση του

Το Neparvis είναι ένα φάρμακο για την καρδιά που περιέχει ένα αναστολέα της νεπριλυσίνης και των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης. Περιέχει δύο δραστικές ουσίες, τη σακουμπιτρίλη και τη βαλσαρτάνη.

Το Neparvis χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ενός τύπου χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας σε παιδιά και εφήβους (ενός έτους και μεγαλύτερα).

Αυτός ο τύπος καρδιακής ανεπάρκειας εμφανίζεται όταν η καρδιά είναι αδύναμη και δεν μπορεί να αντλήσει αρκετό αίμα προς τους πνεύμονες και τον υπόλοιπο οργανισμό. Τα πιο συχνά συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας είναι αναπνευστική δυσχέρεια, κόπωση, κούραση και οίδημα των αστραγάλων.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε εσείς (ή το παιδί σας) το Neparvis

### Μην πάρετε το Neparvis:

- σε περίπτωση που εσείς (ή το παιδί σας) είστε αλλεργικοί στη σακουμιπριλίη, στη βαλσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που εσείς (ή το παιδί σας) λαμβάνετε κάποιο άλλο είδος φαρμάκου που ονομάζεται αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη ή ραμιπρίλη), οι οποίοι χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή της καρδιακής ανεπάρκειας. Σε περίπτωση που λαμβάνετε αναστολέα ΜΕΑ, περιμένετε για 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης προτού πάρετε το Neparvis (βλέπε «Άλλα φάρμακα και Neparvis»).
- σε περίπτωση που εσείς, (ή το παιδί σας) είχατε ποτέ εμφανίσει μία αντίδραση που ονομάζεται αγγειοοίδημα (ταχεία ανάπτυξη οίδηματος κάτω από το δέρμα σε περιοχές όπως το πρόσωπο, το λαιμό, τα χέρια και τα πόδια το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό εάν το οίδημα στον λαιμό αποφράσσει τον αεραγωγό) κατά τη λήψη αναστολέα ΜΕΑ ή αναστολέα των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ΑΒ) (όπως βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη ή ιρβεσαρτάνη).
- σε περίπτωση που εσείς (ή το παιδί σας) έχετε ιστορικό αγγειοοιδήματος το οποίο είναι κληρονομικό ή του οποίου η αιτία είναι άγνωστη (ιδιοπαθές).
- σε περίπτωση που εσείς (ή το παιδί σας) έχετε διαβήτη ή έχετε κάποια νεφρική δυσλειτουργία και λαμβάνετε θεραπεία με ένα φάρμακο για μείωση της αρτηριακής πίεσης που περιέχει αλισκιρένη (βλέπε «Άλλα φάρμακα και Neparvis»).
- σε περίπτωση που εσείς (ή το παιδί σας) έχετε σοβαρή ηπατική ασθένεια.
- σε περίπτωση που εσείς (ή το παιδί σας) είστε περισσότερο από 3 μήνες έγκυος (βλέπε «Κύηση και θηλασμός»).

**Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, μην πάρετε το Neparvis και ενημερώστε το γιατρό σας.**

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν ή αφού πάρετε το Neparvis:

- εάν λαμβάνετε εσείς (ή το παιδί σας) θεραπεία με αναστολέα των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ΑΒ) ή με αλισκιρένη (βλέπε «Μην πάρετε το Neparvis»).
- εάν έχετε εσείς (ή το παιδί σας) ποτέ εμφανίσει αγγειοοίδημα (βλέπε «Μην πάρετε το Neparvis» και παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).
- εάν έχετε εσείς (ή το παιδί σας) χαμηλή αρτηριακή πίεση ή λαμβάνετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα που μειώνουν την αρτηριακή σας πίεση (για παράδειγμα, κάποιο φάρμακο που αυξάνει την παραγωγή ούρων (διουρητικό)) ή εάν έχετε έμετο ή διάρροια, ειδικά για άτομα ηλικίας των 65 ετών και άνω, ή αν έχετε νεφρική ασθένεια και χαμηλή αρτηριακή πίεση.
- εάν έχετε εσείς (ή το παιδί σας) νεφρική ασθένεια.
- εάν υποφέρετε εσείς (ή το παιδί σας) από αφυδάτωση.
- εάν υπάρχει στένωση της νεφρικής αρτηρίας σε εσάς (ή στο παιδί σας).
- εάν έχετε εσείς (ή το παιδί σας) ηπατική ασθένεια.
- εάν παρουσιάσετε εσείς (ή το παιδί σας) ψευδαισθήσεις, παράνοια ή αλλαγές στο μοτίβο ύπνου ενώ λαμβάνετε το Neparvis.
- εάν έχετε εσείς (ή το παιδί σας) υπερκαλιαιμία (υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα)
- εάν πάσχετε εσείς (ή το παιδί σας) από καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας IV κατά ΝΥΗΑ (δεν μπορείτε να συνεχίσετε οποιαδήποτε σωματική δραστηριότητα χωρίς δυσφορία και μπορεί να έχετε συμπτώματα ακόμα και σε ανάπαυση).

**Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό σας ή το νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Neparvis.**

Ενδέχεται να είναι απαραίτητο ο γιατρός σας να ελέγχει την ποσότητα του καλίου και νατρίου στο αίμα σας σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Neparvis. Επιπρόσθετα, ο γιατρός σας μπορεί να ελέγχει την αρτηριακή σας πίεση κατά την αρχή της θεραπείας και κατά την αύξηση των δόσεων.



### **Παιδιά (κάτω του ενός έτους)**

Η χρήση σε παιδιά κάτω του ενός έτους δεν συνιστάται. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία στη χρήση σε παιδιά αυτής της ηλικιακής κατηγορίας. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Neparvis είναι διαθέσιμα για παιδιά που ζυγίζουν περισσότερο από 40 kg.

### **Άλλα φάρμακα και Neparvis**

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή το νοσοκόμο σας εάν εσείς (ή το παιδί σας) παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Μπορεί να είναι απαραίτητο να αλλάξετε τη δόση, να λάβετε άλλες προφυλάξεις ή, ακόμα και να διακόψετε τη λήψη κάποιου από τα φάρμακα αυτά. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τα ακόλουθα φάρμακα:

- Αναστολείς ΜΕΑ. Μην πάρετε το Neparvis με αναστολείς ΜΕΑ. Σε περίπτωση που λαμβάνετε αναστολέα ΜΕΑ, περιμένετε 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του αναστολέα ΜΕΑ προτού ξεκινήσετε να λαμβάνετε το Neparvis (βλέπε «Μην πάρετε το Neparvis»). Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Neparvis, περιμένετε 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Neparvis προτού ξεκινήσετε να λαμβάνετε κάποιον αναστολέα ΜΕΑ.
- λοιπά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας ή για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, όπως αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ή αλυσκικρένη (βλέπε «Μην πάρετε το Neparvis»).
- ορισμένα φάρμακα που είναι γνωστά ως στατίνες και χρησιμοποιούνται για τη μείωση των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης (για παράδειγμα ατορβαστατίνη).
- σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη, βαρδεναφίλη ή αβαναφίλη, τα οποία είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας ή της πνευμονικής υπέρτασης.
- φάρμακα που αυξάνουν την ποσότητα του καλίου στο αίμα. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά φάρμακα και ηπαρίνη.
- παυσίπονα που ονομάζονται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (Cox-2). Εάν λαμβάνετε ένα από αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας ενδέχεται να θέλει να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία κατά την έναρξη ή την προσαρμογή της θεραπείας (βλέπε «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).
- λίθιο, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων ψυχιατρικής νόσου.
- φουροσεμίδη, ένα φάρμακο που ανήκει στην κατηγορία των διουρητικών τα οποία χρησιμοποιούνται για να αυξηθεί η ποσότητα των ούρων που παράγετε.
- νιτρογλυκερίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της στηθάγχης.
- ορισμένα είδη αντιβιοτικών (ομάδα ριφαμπικίνης), κυκλοσπορίνη (χρησιμοποιείται για την πρόληψη της απόρριψης των μεταμοσχευμένων οργάνων) ή αντικά όπως η ριτοναβίρη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του HIV/AIDS).
- μετφορμίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του διαβήτη.

**Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Neparvis.**

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Κύηση**

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι εσείς (ή το παιδί σας) είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας κατά κανόνα θα σας συμβουλέψει να σταματήσετε τη λήψη αυτού του φαρμάκου προτού μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είστε έγκυος, και θα σας συμβουλέψει να πάρετε κάποιο άλλο φάρμακο αντί του Neparvis.

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε έγκυος άνω των 3 μηνών, καθώς ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν χρησιμοποιηθεί μετά τον τρίτο μήνα της κύησης.

## Θηλασμός

Το Neparvis δεν συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκέφτεστε να ξεκινήσετε θηλασμό.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Προτού οδηγήσετε κάποιο όχημα, χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή χειριστείτε μηχανήματα, ή κάνετε άλλες δραστηριότητες που απαιτούν συγκέντρωση, βεβαιωθείτε ότι γνωρίζετε πώς επηρεάζεστε από το Neparvis. Εάν αισθάνεστε ζάλη ή αυξημένη κόπωση κατά τη διάρκεια της λήψης αυτού του φαρμάκου, μην οδηγείτε οχήματα ή δίκυκλα και μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές.

### **Το Neparvis περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 97 mg/103 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Neparvis**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός σας (ή ο γιατρός του παιδιού σας) θα αποφασίσει τη δόση έναρξης με βάση το σωματικό βάρος και άλλους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που έχουν προηγουμένως ληφθεί. Ο γιατρός θα προσαρμόζει τη δόση κάθε 2-4 εβδομάδες μέχρι να βρεθεί η καλύτερη δόση.

Το Neparvis πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως (μία το πρωί και μία το βράδυ).

Βλέπε τις οδηγίες χρήσης για το πώς να ετοιμάσετε και να πάρετε τα κοκκία Neparvis.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν το Neparvis μπορούν να αναπτύξουν χαμηλή αρτηριακή πίεση (ζαλάδα, ελαφριά ζάλη), υψηλό επίπεδο του καλίου στο αίμα (το οποίο θα ανιχνευθεί από τον γιατρό σας με εξέταση αίματος) ή μειωμένη λειτουργία των νεφρών. Αν συμβεί αυτό, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση οποιουδήποτε άλλου φαρμάκου παίρνετε εσείς (ή το παιδί σας), προσωρινά να σας μειώσει τη δόση του Neparvis, ή να σταματήσει εντελώς τη θεραπεία με το Neparvis.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Neparvis από την κανονική**

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν κατά λάθος πήρατε εσείς (ή το παιδί σας) περισσότερα κοκκία Neparvis από όσα πρέπει, ή εάν κάποιος άλλος πήρε τα κοκκία σας. Ενημερώστε το συντομότερο δυνατό το γιατρό σας και ξαπλώστε εάν εμφανίσετε εσείς (ή το παιδί σας) έντονη ζάλη και/ή λιποθυμία.

### **Εάν ξεχάσετε εσείς (ή το παιδί σας) να πάρετε το Neparvis**

Συνιστάται να παίρνετε το φάρμακό σας την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Ωστόσο, εάν εσείς (ή το παιδί σας) ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, θα πρέπει απλά να πάρετε την επόμενη κατά την προγραμματισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε εσείς (ή το παιδί σας) να παίρνετε το Neparvis**

Η διακοπή της θεραπείας με Neparvis μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της πάθησής σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

##### **Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές.**

- Σταματήστε τη λήψη του Neparvis και καλέστε για ιατρική περίθαλψη αμέσως εάν παρατηρήσετε εσείς (ή το παιδί σας) οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και/ή του φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολίες στην αναπνοή ή στην κατάποση. Αυτά ενδεχομένως να είναι σημεία αγγειοιδήματος (Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα).

##### **Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

Εάν οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω καταστεί σοβαρή, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

##### **Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλή αρτηριακή πίεση, η οποία μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα ζαλάδας και ελαφριάς ζάλης (υπόταση)
- υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα, φαίνεται σε αιματολογική εξέταση (υπερκαλιαιμία)
- μειωμένη νεφρική λειτουργία (νεφρική ανεπάρκεια)

##### **Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- βήχας
- ζάλη
- διάρροια
- χαμηλά επίπεδα ερυθροκυττάρων, φαίνεται σε αιματολογική εξέταση (αναιμία)
- κόπωση (κόπωση)
- (οξεία) ανικανότητα των νεφρών να δουλεύουν σωστά (νεφρική ανεπάρκεια)
- χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα φαίνεται σε αιματολογική εξέταση (υποκαλιαιμία)
- κεφαλαλγία
- λιποθυμία (συγκοπή)
- αδυναμία (εξασθένιση)
- τάση προς έμετο (ναυτία)
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (ζαλάδα, ελαφριά ζάλη) κατά τη μετάβαση από καθιστή ή ξαπλωτή θέση σε όρθια θέση
- γαστρίτιδα (πόνος στο στομάχι, ναυτία)
- αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος)
- χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, φαίνεται σε αιματολογική εξέταση (υπογλυκαιμία)

##### **Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- αλλεργική αντίδραση με εξάνθημα και κνησμός (υπερευαισθησία)
- ζάλη κατά τη μετάβαση από καθιστή σε όρθια θέση (ζάλη θέσης)
- χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα, φαίνεται σε αιματολογική εξέταση (υπονατρία)

##### **Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1,000 άτομα)

- να βλέπετε, να ακούτε ή να αισθάνεστε πράγματα που δεν υπάρχουν (ψευδαισθήσεις)
- αλλαγές στο μοτίβο ύπνου (διαταραχή ύπνου)

##### **Πολύ σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10.000 άτομα)

- παράνοια

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε (εσείς ή το παιδί σας) κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Neparvis**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία τύπου κυψέλης μετά το «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία του είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει σημεία καταστροφής.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Neparvis**

- Οι δραστικές ουσίες είναι η σακουμιπριρίλη και η βαλσαρτάνη.
  - Κάθε Neparvis 6 mg/6 mg κοκκία σε ανοιγόμενο καψάκιο (κοκκία σε καψάκιο) περιέχει τέσσερα κοκκία που ισοδυναμούν με 6,1 mg σακουμιπριρίλης και 6,4 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σκουμιπριρίλης βαλσαρτάνης και νατρίουχου άλατος).
  - Κάθε Neparvis 15 mg/16 mg κοκκία σε ανοιγόμενο καψάκιο (κοκκία σε καψάκιο) περιέχει δέκα κοκκία που ισοδυναμούν με 15,18 mg σακουμιπριρίλης και 16,07 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο σκουμιπριρίλης βαλσαρτάνης και νατρίουχου άλατος).
- Τα άλλα συστατικά των κοκκίων είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, στεατικό μαγνήσιο, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο και τάλκη.
- Τα συστατικά της επικάλυψης με λεπτό υμένιο είναι βασικό βουτυλιωμένο μεθακρυλικό συμπολυμερές, τάλκη, στεατικό οξύ και νάτριο λαουρυλοθειικό (βλέπε τέλος της παραγράφου 2 «Το Neparvis περιέχει νάτριο»).
- Τα συστατικά του κέλυφους καψακίου είναι υπομελλόζη, τιτανίου διοξειδίο (E171), σιδήρου οξειδίο (κίτρινο) (E172) (Neparvis 15 mg/16 mg μόνο) και μελάνι εκτύπωσης.
  - Τα συστατικά για το μελάνι εκτύπωσης είναι κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη, σιδήρου οξειδίο (κόκκινο) (E172), αμμωνίας διάλυμα (συμπυκνωμένο), καλίου υδροξειδίο.

### **Εμφάνιση του Neparvis και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Τα Neparvis 6 mg/6 mg κοκκία έχουν λευκό έως ελαφρώς κίτρινο χρώμα και στρογγυλό, αμφίκυρτο σχήμα και διάμετρο περίπου 2 mm. Το καψάκιο αποτελείται από ένα λευκό κάλυμμα, με την ένδειξη «04» με κόκκινο χρώμα και ένα διαφανές σώμα, με την ένδειξη «NVR» με κόκκινο χρώμα. Ένα βέλος είναι τυπωμένο τόσο στο σώμα όσο και στο κάλυμμα.

Το Neparvis 15 mg/16 mg κοκκία έχουν λευκό έως ελαφρώς κίτρινο χρώμα και στρογγυλό, αμφίκυρτο σχήμα και διάμετρο περίπου 2 mm. Το καψάκιο αποτελείται από ένα κίτρινο κάλυμμα, με την ένδειξη «10» με κόκκινο χρώμα και ένα διαφανές σώμα, με την ένδειξη «NVR» με κόκκινο χρώμα. Ένα βέλος είναι τυπωμένο τόσο στο σώμα όσο και στο κάλυμμα.

Τα Neparvis 6 mg/6 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια και Neparvis 15 mg/16 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια διατίθενται σε συσκευασίες των 60 καψακίων.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

Lek farmacevtska družba d.d.  
Verovskova Ulica 57  
1526 Ljubljana  
Σλοβενία

### **Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC**

Verovskova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Σλοβενία

### **Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Γερμανία

### **Novartis Farmaceutica S.A.**

Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

### **Eesti**

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

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

### **Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**España**

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.  
Tel: +34 91 375 62 30

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas,  
Lda.  
Tel: +351 21 312 2000

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## Οδηγίες για τη λήψη του Neparvis 6 mg/6 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια και Neparvis 15 mg/16 mg κοκκία σε ανοιγόμενα καψάκια

Για να διασφαλίσετε ότι χρησιμοποιείτε ορθά τα κοκκία Neparvis για το παιδί σας, είναι σημαντικό να ακολουθήσετε αυτές τις οδηγίες. Ο γιατρός σας, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας θα σας δείξουν πώς να το κάνετε αυτό. Ρωτήστε κάποιον από αυτούς εάν έχετε οποιεσδήποτε απορίες.

Τα κοκκία Neparvis περιέχονται σε καψάκια και είναι διαθέσιμα σε δύο περιεκτικότητες: 6 mg/6 mg κοκκία και 15 mg/16 mg κοκκία. Τα καψάκια είναι συσκευασμένα σε κυψέλες. Ανάλογα με τη δόση που χρειάζεται το παιδί σας μπορείτε να λάβετε τη μία ή και τις δύο περιεκτικότητες.

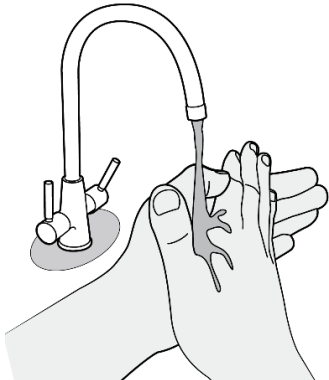
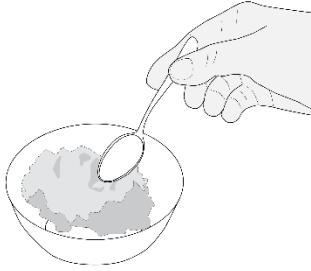
Μπορείτε να δείτε τη διαφορά μεταξύ των δύο περιεκτικότητων από το χρώμα του πόματος του καψακίου και από την εκτύπωση σε αυτό.

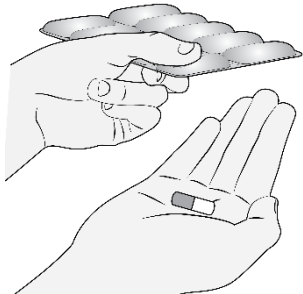
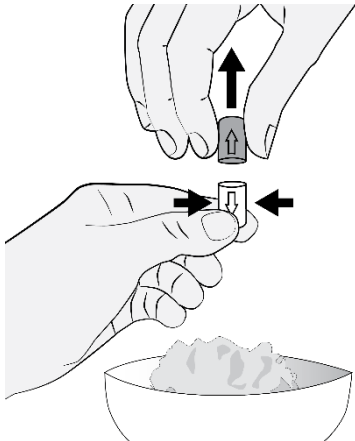
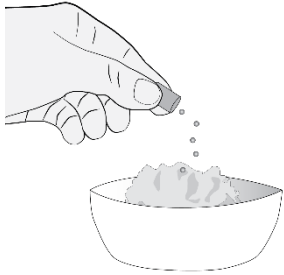

- Το καψάκιο που περιέχει τα 6 mg/6 mg κοκκία έχει άσπρο πόμα με τον αριθμό 04 εκτυπωμένο σε αυτό.
- Το καψάκιο που περιέχει τα 15 mg/16 mg κοκκία έχει κίτρινο πόμα με τον αριθμό 10 εκτυπωμένο σε αυτό.

**Τα καψάκια που περιέχουν τα κοκκία Neparvis πρέπει να ανοίγονται πριν τη χρήση.**

**ΜΗΝ καταπίνετε ολόκληρο το καψάκιο. ΜΗΝ καταπίνετε το άδεια κέλυφη των καψακίων.**

**Εάν χρησιμοποιείτε και τις δύο περιεκτικότητες του Neparvis κοκκία, σιγουρευτείτε ότι χρησιμοποιείτε τον ορθό αριθμό καψακίων από κάθε περιεκτικότητα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας.**

Βήμα 1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Πλύνετε και στεγνώστε τα χέρια σας</li></ul>	
Βήμα 2	<ul style="list-style-type: none"><li>• Τοποθετήστε τα ακόλουθα αντικείμενα πάνω σε μια καθαρή, επίπεδη επιφάνεια:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Μία μικρή λεκάνη, φλυτζάνι ή κουτάλι με μια μικρή ποσότητα τροφής που αρέσει στο παιδί σας.</li><li>○ Κυψέλες με καψάκια που περιέχουν κοκκία Neparvis.</li></ul></li><li>• Ελέγξτε ότι έχετε την(ις) ορθή(ές) περιεκτικότητα(τες) των κοκκίων Neparvis.</li></ul>	

<p>Βήμα 3</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πιέστε την(ις) κυψέλη(ες) για να αφαιρέσετε το(α) καψάκιο(α).</li> </ul>	
<p>Βήμα 4</p>	<p>Για να ανοίξετε το καψάκιο:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Κρατήστε το καψάκιο ανάποδα (με το έγχρωμο πόμα από πάνω) έτσι ώστε τα κοκκία να είναι στο κάτω μέρος του καψακίου.</li> <li>• Κρατήστε το καψάκιο πάνω από τη μαλακή τροφή.</li> <li>• Πιέστε απαλά τη μέση του καψακίου και τραβήξτε ελαφρά για να διαχωρίσετε τα δύο άκρα του καψακίου. Προσέξτε να μην χυθεί το περιεχόμενο.</li> </ul>	
<p>Βήμα 5</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αδειάστε όλα τα κοκκία από το καψάκιο πάνω στην τροφή.</li> <li>• Βεβαιωθείτε ότι δε θα σας ξεφύγει κάποιο κοκκίο.</li> </ul> <p>Επαναλάβετε τα βήματα 4 και 5 εάν χρειάζεστε περισσότερα από ένα καψάκιο για να φτάσετε τη συνταγογραφούμενη δόση.</p>	
<p>Βήμα 6</p>	<p>Ταΐστε το φαγητό με τα κοκκία στο παιδί σας αμέσως, σιγουρεύοντας ότι το παιδί σας το τρώει όλο.</p> <p>Σιγουρευτείτε ότι το παιδί σας δεν μασάει τα κοκκία για να αποφευχθεί η αλλοίωση της γεύσης.</p>	
<p>Βήμα 7</p>	<p>Πετάξτε τα άδεια κελύφη των καψακίων.</p>	