

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Neparvis 24 mg/26 mg филмирани таблетки
Neparvis 49 mg/51 mg филмирани таблетки
Neparvis 97 mg/103 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Neparvis 24 mg/26 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 24,3 mg сакубитрил (sacubitril) и 25,7 mg валсартан (valsartan) (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

Neparvis 49 mg/51 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 48,6 mg сакубитрил (sacubitril) и 51,4 mg валсартан (valsartan) (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

Neparvis 97 mg/103 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 97,2 mg сакубитрил (sacubitril) и 102,8 mg валсартан (valsartan) (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Neparvis 24 mg/26 mg филмирани таблетки

Бледовиолетова, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка, със скосени ръбове, без делителна черта, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “LZ” от другата. Приблизителни размери на таблетката 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg филмирани таблетки

Бледожълта, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка, със скосени ръбове, без делителна черта, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “L1” от другата. Приблизителни размери на таблетката 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg филмирани таблетки

Светлорозова, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка, със скосени ръбове, без делителна черта, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “L11” от другата. Приблизителни размери на таблетката 15,1 mm x 6,0 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Neparvis е показан за лечение на симптоматична, хронична сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване при възрастни (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната начална доза на Neparvis е една таблетка от 49 mg/51 mg два пъти дневно, с изключение на случаите, описани по-долу. Дозата трябва да се удвоява на 2-4 седмици до постигане на прицелната доза от 97 mg/103 mg два пъти дневно, в зависимост от поносимостта на пациента (вж. точка 5.1).

Ако пациентът има проблеми с поносимостта (сistolно артериално налягане [САН] ≤ 95 mmHg, симптоматична хипотония, хиперкалиемия, нарушена бъбречна функция), се препоръчва коригиране на дозата на съпътстващите лекарствени продукти, временно низходящо титриране или спиране на Neparvis (вж. точка 4.4).

В проучването PARADIGM-HF Neparvis е прилаган в допълнение към други лекарствени средства за лечение на сърдечна недостатъчност, на мястото на АСЕ инхибитор или друг ангиотензин II рецепторен блокер (АРБ) (вж. точка 5.1). Има ограничен опит при пациенти, които не приемат АСЕ инхибитор или АРБ, или приемат ниски дози от тези лекарствени продукти, поради тази причина се препоръчва начална доза 24 mg/26 mg два пъти дневно и бавно титриране на дозата (удвояване на всеки 3-4 седмици), при такива пациенти (вж. „TITRATION“ в точка 5.1).

Не трябва да се започва лечение при пациенти с ниво на серумния калий $> 5,4$ mmol/l или САН < 100 mmHg (вж. точка 4.4). При пациентите със САН ≥ 100 до 110 mmHg трябва да се има предвид начална доза от 24 mg/26 mg два пъти дневно.

Neparvis не трябва да се прилага едновременно с АСЕ инхибитор или АРБ. Поради потенциалния риск от развитие на ангиоедем при съпътстващо приложение с АСЕ инхибитор, лечението не трябва да се започва по-рано от 36 часа след спиране на терапията с АСЕ инхибитор (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5).

Валсартан, съдържащ се в Neparvis, има по-голяма бионаличност, отколкото валсартан в останалите таблетни форми на пазара (вж. точка 5.2).

Ако се пропусне една доза, пациентът трябва да приеме следващата доза според предписанието.

Специални популации

Популация в старческа възраст

Дозата трябва да бъде съобразена с бъбречната функция на пациентите в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m²) на бъбречно увреждане. При пациентите с умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²) трябва да се обмисли начална доза от 24 mg/26 mg два пъти дневно. Тъй като има много ограничен клиничен опит при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) (вж. точка 5.1) Neparvis трябва да се прилага с повишено внимание и се препоръчва начална доза 24 mg/26 mg два пъти дневно. Липсва опит при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност и

приложението на Neparvis не се препоръчва.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата, при прилагане на Neparvis при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас А). Има ограничен клиничен опит при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child Pugh клас В) или със стойности на AST/ALT над два пъти горната граница на нормата. Neparvis трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациенти и препоръчителната начална доза е 24 mg/26 mg два пъти дневно (вж. точки 4.4 и 5.2). Neparvis е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза (Child-Pugh клас С) (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Neparvis при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

Neparvis може да се прилага със или без храна (вж. точка 5.2). Таблетките трябва да се приемат с чаша вода.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Едновременно прилагане с АСЕ инхибитори (вж. точки 4.4 и 4.5). Neparvis не трябва да се прилага до 36 часа след спиране на лечението с АСЕ инхибитор.
- Анамнеза за развитие на ангиоедем при предшестващо лечение с АСЕ инхибитор или АРБ (вж. точка 4.4).
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем (вж. точка 4.4).
- Едновременно прилагане с лекарствени продукти, съдържащи алискирен, при пациенти със захарен диабет или при пациенти с бъбречно увреждане (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Тежка степен на чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза (вж. точка 4.2).
- Втори или трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата-система (РААС)

- Комбинацията на Neparvis с АСЕ инхибитор е противопоказана поради повишения риск от развитие на ангиоедем (вж. точка 4.3). Лечението с Neparvis не трябва да се започва до 36 часа след спиране на приема на последната доза АСЕ инхибитор. Ако лечението с Neparvis бъде спряно, лечението с АСЕ инхибитор не трябва да се започва до 36 часа след приема на последната доза Neparvis (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.5).
- Комбинацията на Neparvis с директни ренинови инхибитори като алискирен не се препоръчва (вж. точка 4.5). Комбинацията на Neparvis с продукти, съдържащи алискирен е противопоказана при пациенти със захарен диабет или при пациенти с бъбречно увреждане (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.3 и 4.5).
- Neparvis съдържа валсартан и поради тази причина не трябва да се прилага едновременно с други продукти, съдържащи АРБ (вж. точки 4.2 и 4.5).

Хипотония

Не трябва да се започва лечение, докато САН не е ≥ 100 mmHg. Пациенти със САН < 100 mmHg не са проучвани (вж. точка 5.1). Има съобщения за случаи на симптоматична хипотония при пациенти, лекувани с Neparvis по време на клиничните изпитвания (вж. точка 4.8), особено при пациенти на възраст ≥ 65 години, пациенти с бъбречно заболяване и пациенти с ниско САН (< 112 mmHg). При започване на лечението или по време на титриране на дозата на Neparvis артериалното налягане трябва да бъде редовно проследявано. При поява на хипотония, се препоръчва временно намаляване на дозата или спиране на приема на Neparvis (вж. точка 4.2). Трябва да се обмисли коригиране на дозата на диуретиците, съпътстващите антихипертензивни лекарства и лечение на другите възможни причини за хипотония (напр. хиповолемия). Възникването на симптоматична хипотония е по-вероятно при пациенти с намален циркулаторен обем, напр. вследствие диуретична терапия, ограничен прием на сол, диария или повръщане. Недостигът на натрий и/или намаленият циркулаторен обем трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението с Neparvis, корекцията трябва да бъде направена внимателно поради риска от обемно натоварване.

Нарушена бъбречна функция

Оценяването на пациентите със сърдечна недостатъчност трябва винаги да включва оценка на бъбречната функция. Пациентите с лека и умерена степен на бъбречно увреждане са изложени на по-голям риск от развитие на хипотония (вж. точка 4.2). Има много ограничен клиничен опит при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (изчислена $GFR < 30$ ml/min/1,73m²) и тези пациенти е възможно да бъдат изложени на по-голям риск от развитие на хипотония (вж. точка 4.2). Липсва опит при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност и приложението на Neparvis не се препоръчва

Влошаване на бъбречната функция

Употребата на Neparvis може да бъде свързана с намалена бъбречна функция. Рискът може да бъде допълнително повишен при дехидратация или едновременно прилагане на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (вж. точка 4.5). Трябва да се обмисли низходящо титриране на дозата при пациентите, които развият клинично значимо намаляване на бъбречната функция.

Хиперкалиемия

Не трябва да се започва лечение, ако нивото на серумния калий е $> 5,4$ mmol/l. Употребата на Neparvis може да бъде свързана с повишен риск от развитие на хиперкалиемия, въпреки че може да възникне и хипокалиемия (вж. точка 4.8). Препоръчва се проследяване на серумния калий, особено при пациенти, които имат съпътстващи рискови фактори, като бъбречно увреждане, захарен диабет или хипоалдостеронизъм, или са на диета с високо съдържание на калий или на антагонисти на минералкортикоидите (вж. точка 4.2). Ако пациентите получат клинично значима хиперкалиемия се препоръчва коригиране на дозата на съпътстващите лекарствени продукти или временно намаляване на дозата или спиране на приема. Ако нивото на серумния калий е $> 5,4$ mmol/l трябва да се обмисли спиране на приема.

Ангиоедем

Съобщават се случаи на ангиоедем при пациенти на лечение с Neparvis. При поява на ангиоедем, приемът на Neparvis трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия и проследяване, докато не настъпи трайно обратно развитие на признаците и симптомите. Не трябва да се прилага отново. В случаите на потвърден ангиоедем, в които отоците е локализиран в областта на лицето и устните, състоянието като цяло преминава без лечение, въпреки че антихистамините са полезни за облекчаване на симптомите.

Ангиоедемът, свързан с оток на ларинкса може да бъде фатален. При въвличане на езика, глотиса или ларинкса, което може да доведе до обструкция на дихателните пътища, трябва незабавно да се започне подходяща терапия, напр. прилагане на разтвор на адреналин 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) и/или да се предприемат необходимите мерки за осигуряване на проходими дихателни пътища.

Пациенти с предшестваща анамнеза за ангиоедем не са участвали в клиничните изпитвания. Тъй като е възможно при тях да съществува по-голям риск от развитие на ангиоедем, се препоръчва повишено внимание, при прилагане на Neparvis при такива пациенти. Neparvis е противопоказан при пациенти с анамнеза за развитие на ангиоедем при предшестващо лечение с ACE инхибитор или АРБ или с вроден или идиопатичен ангиоедем (вж. точка 4.3).

Чернокожите пациенти имат повишена склонност за развитие на ангиоедем (вж. точка 4.8).

Пациенти със стеноза на бъбречната артерия

Употребата на Neparvis може да повиши нивата на уреята и серумния креатинин при пациенти с двустранна или едностранна стеноза на бъбречната артерия. Необходимо е повишено внимание при пациентите със стеноза на бъбречната артерия и се препоръчва проследяване на бъбречната функция.

Пациенти с IV функционален клас според класификация на NYHA

Необходимо е повишено внимание при започване на Neparvis при пациенти с IV функционален клас според класификация на NYHA поради ограничения клиничен опит в тази популация.

B-тип натриуретичен пептид (BNP)

BNP не е подходящ биомаркер за сърдечна недостатъчност при пациенти, лекувани с Neparvis, защото е неприлизинов субстрат (вж. точка 5.1).

Пациенти с чернодробно увреждане

Има ограничен клиничен опит при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child Pugh клас B) или със стойности на AST/ALT над два пъти горната граница на нормата. При такива пациенти експозицията може да е повишена и безопасността не е установена. Поради тази причина се препоръчва повишено внимание при приложение при такива пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2). Neparvis е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза (Child-Pugh клас C) (вж. точка 4.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, при които има противопоказание

ACE инхибитори

Едновременното прилагане на Neparvis с ACE инхибитори е противопоказано, тъй като едновременното инхибиране на неприлизин (NEP) и ACE може да повиши риска от развитие на ангиоедем. Лечението с Neparvis не трябва да се започва до 36 часа след приема на последната доза ACE инхибитор. Лечението с ACE инхибитор не трябва да започва до 36 часа след приема на последната доза Neparvis (вж. точки 4.2 и 4.3).

Алискирен

Едновременното прилагане на Neparvis с продукти, съдържащи алискирен е противопоказано при пациенти със захарен диабет или при пациенти с бъбречно увреждане (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (вж. точка 4.3). Не се препоръчва комбинацията на Neparvis с директни ренинови инхибитори, като алискирен (вж. точка 4.4). Комбинацията на Neparvis с алискирен е свързана потенциално с повишена честота на нежелани събития, като хипотония,

хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност) (вж. точки 4.3 и 4.4).

Взаимодействия, при които едновременното прилагане не се препоръчва

Neragvis съдържа валсартан и поради тази причина не трябва да се прилага едновременно с други продукти, съдържащи АРБ (вж. точка 4.4).

Взаимодействия, при които се налагат предпазни мерки

Субстрати на OATP1B1 и OATP1B3, напр. статини

In vitro данните показват, че сакубитрил инхибира OATP1B1 и OATP1B3 транспортерите. Поради тази причина е възможно Neragvis да повиши системната експозиция на субстрати на OATP1B1 и OATP1B3 като например статините. Едновременното прилагане с Neragvis повишава C_{max} на аторвастатин и неговите метаболити до 2 пъти, а AUC до 1,3 пъти. Необходимо е повишено внимание при прилагане на Neragvis със статини. Не са наблюдавани клинично значими лекарствени взаимодействия при едновременно прилагане на симвастатин и Neragvis.

Инхибитори на PDE5, включително силденафил

Добавянето на единична доза силденафил към Neragvis в стационарно състояние при пациенти с хипертония е свързано със значително по-силно понижаване на артериалното налягане спрямо прилагането на Neragvis самостоятелно. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при започване на лечение със силденафили или друг инхибитор на PDE5 при пациенти, лекувани с Neragvis.

Калий

Едновременното прилагане на калий-съхраняващи диуретици (тиамтерен, амилорид) антагонисти на минералкортикоидите (напр. спиронолактон, еплеренон), калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарства (като хепарин), може да доведе до повишаване на нивата на серумния калий и до повишаване на серумния креатинин. Препоръчва се проследяване на нивата на калия при прилагане на Neragvis едновременно с тези лекарствени средства (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2 (COX-2)

При пациенти в старческа възраст, пациенти с намален циркулаторен обем (включително пациенти на лечение с диуретици) или пациенти с компрометирана бъбречна функция, едновременното прилагане на Neragvis и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция. Поради тази причина се препоръчва проследяване на бъбречната функция, при започване на лечението или промяна в лечението при пациенти на Neragvis, които приемат едновременно и НСПВС (вж. точка 4.4).

Литий

Съобщава се за обратимо повишаване на концентрацията на литий в серума и токсичност при едновременно прилагане на литий с ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти. Взаимодействията между Neragvis и литий не са проучвани. Поради тази причина комбинацията не се препоръчва. Ако комбинацията е наложителна, се препоръчва внимателно проследяване на нивата на литий в серума. Ако се прилага и диуретик, рискът от литиева токсичност е възможно допълнително да се повиши.

Фуросемид

Едновременното прилагане на Neragvis и фуросемид не повлиява фармакокинетиката на Neragvis, но понижава C_{max} и AUC на фуросемид съответно с 50% и 28%. Докато в обема на отделената урина липсва значима промяна, уринната екскреция на натрий е намалена в рамките на 4 часа и 24 часа след едновременното прилагане. Средната дневна доза на фуросемид остава непроменена от началото до края на проучването PARADIGM-HF, при пациентите, лекувани с

Neparvis.

Нитрати, напр. нитроглицерин

Не са наблюдавани междулекарствени взаимодействия между Neparvis и интравенозно приложен нитроглицерин по отношение на понижаването на артериалното налягане. Едновременното прилагане на нитроглицерин и Neparvis е свързано с терапевтична разлика от 5 удара в минута в сърдечната честота спрямо самостоятелното прилагане на нитроглицерин. Подобен ефект върху сърдечната честота може да възникне при едновременно прилагане на Neparvis със сублингвални, перорални или трансдермални нитрати. Като цяло не се изисква коригиране на дозата.

OATP и MRP2 транспортери

Активните метаболити на сакубитрил (LBQ657) и валсартан са субстрати на OATP1B1, OATP1B3, OAT1 и OAT3; валсартан също е субстрат на MRP2. Поради тази причина едновременното прилагане на Neparvis с инхибитори на OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (напр. рифампицин, циклоспорин), OAT1 (напр. тенофовир, цидофовир) или на MRP2 (напр. ритонавир) може да повиши системната експозиция на LBQ657 или валсартан. Необходимо е съответното внимание, при започване или приключване на лечение с такива лекарствени продукти.

Метформин

Едновременното прилагане на Neparvis с метформин понижава C_{max} и AUC на метформин съответно с 23%. Клиничната значимост на тези находки е неизвестна. Поради тази причина, когато се започва лечение с Neparvis при пациенти, получаващи метформин, трябва да се направи оценка на клиничното състояние на пациентите.

Незначителни взаимодействия

Клинично незначими лекарствени взаимодействия са наблюдавани при прилагане на Neparvis едновременно с дигоксин, варфарин, хидрохлортиазид, амлодипин, омепразол, карведилол или комбинацията левоноргестрел/етинил естрадиол.

CYP 450 взаимодействия

In vitro проучвания на метаболизма показват, че възможността за CYP 450-базирани лекарствени взаимодействия е малка, тъй като метаболизирането на Neparvis чрез CYP450 ензимите е ограничено. Neparvis не индуцира и не инхибира CYP450 ензимите.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употреба на Neparvis не се препоръчва през първия триместър на бременността и е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

Валсартан

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност при експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни, независимо от това не може да се изключи наличие на леко повишен риск. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска при АРБ, не може да се изключи наличието на подобен риск при този клас лекарствени продукти. Освен ако лечението с АРБ не се счита за крайно необходимо, пациентите, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има доказан профил на безопасност при употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АРБ трябва да се спре незабавно и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение. Известно е, че експозицията на АРБ по време на втория и третия триместър на бременността води до фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) при хора.

В случай на експозиция на АРБ от втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Децата, чиито майки са приемали АРБ, трябва да бъдат внимателно проследени за поява на хипотония (вж. точка 4.3).

Сакубитрил

Липсват данни от употребата на сакубитрил при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Neparvis

Липсват данни от употребата на Neparvis при бременни жени. Проучванията при животни с Neparvis показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали Neparvis се екскретира в кърмата. Съставките на Neparvis сакубитрил и валсартан се екскретират в млякото на лактиращи плъхове (вж. точка 5.3). Поради потенциалния риск за поява на нежелани реакции при новородени/кърмачета на естествено хранене, той не се препоръчва по време на кърмене. Трябва да се вземе решение, дали жената да не кърми или да се спре приема на Neparvis по време на кърменето, като се вземе предвид значението на Neparvis за майката.

Фертилитет

Липсват данни относно влиянието на Neparvis върху фертилитета при хора. В проучвания при мъжки и женски плъхове не се установява увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Neparvis повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че понякога е възможно да се появи замаяност или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението с Neparvis са хипотония, хиперкалиемия и бъбречно увреждане (вж. точка 4.4). Съобщава се за поява на ангиоедем при пациенти, лекувани с Neparvis (вж. „Описание на избрани нежелани реакции“).

Безопасността на Neparvis при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност е оценена в основното проучване фаза 3 PARADIGM-HF, което сравнява пациенти, лекувани два пъти дневно с Neparvis 97 mg/103 mg (n=4 203) или еналаприл 10 mg (n=4 229). При пациентите, рандомизирани в групата на Neparvis, медианата на продължителност на експозицията е 24 месеца; 3 271 пациенти са лекувани в продължение на повече от една година.

В проучването PARADIGM-HF участниците са били лекувани преди това с ACE инхибитори и/или АРБ и е трябвало също така да преминат успешно през въвеждащите периоди последователно с еналаприл и Neparvis (медиана на експозицията на лекарството съответно 15 и 29 дни) преди рандомизирания двойнослеп период. По време на въвеждащия период с еналаприл 1 102 пациенти (10,5%) са преустановили изцяло участието си в проучването, 5,6% поради нежелана реакция, най-често бъбречна дисфункция (1,7%), хиперкалиемия (1,7%) и хипотония (1,4%). По време на въвеждащия период с Neparvis, 10,4% от пациентите са преустановили изцяло участието си в проучването, 5,9% поради нежелана реакция, най-често бъбречна дисфункция (1,8%), хипотония (1,7%) и хиперкалиемия (1,3%). Поради преустановяване на участието в проучването по време на въвеждащия период, честотите на

нежеланите реакции, представени в таблицата по-долу могат да са по-ниски от честотите на нежеланите реакции, очаквани в клиничната практика.

Преустановяване на лечението поради нежелана реакция по време на двойнослепия период на проучването PARADIGM-HF настъпва при 450 пациенти, лекувани с Neparvis (10,7%) и 516 пациенти, лекувани с еналаприл (12,2%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции са подредени по системно-органични класове и по честота, като най-честите са първи и е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Списък на нежеланите лекарствени реакции

Системо-органичен клас	Предпочитан термин	Категория по честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	Чести
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперкалиемия*	Много чести
	Хипокалиемия	Чести
	Хипогликемия	Чести
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести
	Главоболие	Чести
	Синкоп	Чести
	Постурална замаяност	Нечести
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго	Чести
Съдови нарушения	Хипотония*	Много чести
	Ортостатична хипотония	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Чести
	Гадене	Чести
	Гастрит	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж	Нечести
	Обрив	Нечести
	Ангиоедем*	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречно увреждане*	Много чести
	Бъбречна недостатъчност (бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност)	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Чести
	Астения	Чести

*Вижте „Описание на избрани нежелани реакции“

Описание на избрани нежелани реакции

Ангиоедем

Съобщават се случаи на ангиоедем при пациенти, лекувани с Neparvis. В PARADIGM-HF, ангиоедем се съобщава при 0,5% от пациентите, лекувани с Neparvis, спрямо 0,2% от

пациентите, лекувани с еналаприл. По-висока честота на ангиоедем се наблюдава при чернокожите пациенти, лекувани с Neparvis (2,4%) и еналаприл (0,5%) (вж. точка 4.4).

Хиперкалиемия и серумен калий

В PARADIGM-HF хиперкалиемия и концентрация на серумен калий $>5,4$ mmol/l се съобщават съответно при 11,6% и 19,7% от пациентите на лечение с Neparvis и при 14,0% и 21,1% от пациентите на лечение с еналаприл.

Артериално налягане

В PARADIGM-HF хипотония и клинично значимо ниско систолно артериално налягане (<90 mmHg и спадане спрямо изходното ниво с >20 mmHg) се съобщават съответно при 17,6% и 4,76% от пациентите на лечение с Neparvis спрямо 11,9% и 2,67% от пациентите на лечение с еналаприл.

Бъбречно увреждане

В PARADIGM-HF бъбречно увреждане се съобщава при 10,1% от пациентите на лечение с Neparvis и 11,5% от пациентите на лечение с еналаприл.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Има ограничени данни относно предозирането при хора. Прилагането на единична доза Neparvis 583 mg сакубитрил/617 mg валсартан и многократното прилагане на дози от 437 mg сакубитрил/463 mg валсартан (14 дни) са проучени при здрави доброволци и имат добра поносимост.

Хипотонията е най-вероятният симптом, който може да възникне при предозиране, поради ефектите на Neparvis, свързани с понижаване на артериалното налягане. Необходимо е да се приложи симптоматично лечение.

Малко вероятно е лекарственият продукт да бъде отстранен чрез хемодиализа поради високата степен на свързване с плазмените протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система; ангиотензин II антагонисти, други комбинации, АТС код: C09DX04

Механизъм на действие

Neparvis действа като ангиотензин рецепторен неприлизинов инхибитор чрез едновременно инхибиране на неприлизин (неутрална ендопептидаза; NEP) чрез LBQ657, активният метаболит на предлекарството сакубитрил, и блокиране на ангиотензин II тип-1 (AT1) рецептора чрез валсартан. Допълващите се ползи по отношение на сърдечносъдовата система на Neparvis при пациенти със сърдечна недостатъчност се дължат на повишената наличност на пептиди, които се разграждат от неприлизин, като натриуритичен пептид (NP), от LBQ657 и едновременното инхибиране на ефектите на ангиотензин II от валсартан. NP проявяват своите ефекти чрез

активиране на мембраносвързани гуанилциклаза сдвоени рецептори, което води до повишена концентрация на вторичния посредник цикличен гуанозин монофосфат (цGMP), което може да доведе до вазодилатация, натриуреза и диуреза, повишена скорост на гломерулна филтрация и бъбречен кръвоток, потискане на освобождаването на ренин и алдостерон, понижаване на симпатиковата активност, антихипертрофични и антифибротични ефекти.

Валсартан инхибира вредните сърдечносъдови и бъбречни ефекти на ангиотензин II като блокира селективно AT1 рецептора и инхибира ангиотензин II-зависимото освобождаване на алдостерон. Така се предотвратява трайното активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, което би довело до вазоконстрикция, задръжка на натрий и вода в бъбреците, активиране на клетъчния растеж и пролиферация и последващо маладаптивно сърдечно-съдово ремоделиране.

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичните ефекти на Neparvis са оценени при еднократно и многократно прилагане при здрави доброволци и при пациенти със сърдечна недостатъчност и са в съответствие с ефектите от едновременно блокиране на неприлизин и РААС. В 7-дневно контролирано изпитване на валсартан при пациенти с намалена фракция на изтласкване (HFrEF), прилагането на Neparvis води първоначално до повишаване на натриурезата, повишение на cGMP в урината и намалени плазмени нива на средно-регионалния про-атриален натриуретичен пептид (MR-proANP) и N-терминалния прохормон мозъчен натриуретичен пептид (NT-proBNP) спрямо валсартан. В 21 дневно проучване при пациенти с HFrEF, Neparvis значимо повишава концентрацията на ANP и cGMP в урината и плазмената концентрация на cGMP, и намалява плазмената концентрация на NT-proBNP, алдостерон и ендотелин-1 спрямо изходните стойности. AT1 рецепторът също е блокиран, което се вижда от повишената плазмена ренинова активност и повишената плазмена ренинова концентрация. В проучването PARADIGM-HF Neparvis понижва нивото на плазмения NT-proBNP и повишава нивото на плазмения BNP и на cGMP в урината спрямо еналаприл. BNP не е подходящ маркер за сърдечна недостатъчност при пациенти, лекувани с Neparvis, тъй като BNP е неприлизинов субстрат (вж. точка 4.4). NT-proBNP не е неприлизинов субстрат и поради тази причина е по-подходящ биомаркер.

В клинично изпитване относно влиянието върху QTc, проведено при здрави доброволци от мъжки пол, прилагането на единични дози Neparvis 194 mg сакубитрил/206 mg валсартан и 583 mg сакубитрил/617 mg валсартан няма ефект върху сърдечната реполяризация.

Неприлизин е един от многото ензими, участващи в клирънса на амилоид- β (A β) от мозъка и цереброспиналната течност (CSF). Прилагането на Neparvis 194 mg сакубитрил/206 mg валсартан веднъж дневно в продължение на две седмици при здрави индивиди е свързано с повишение на CSF A β 1-38 спрямо плацебо; няма промени в концентрациите на CSF A β 1-40 и 1-42. Клиничната значимост на тази находка е неизвестна (вж. точка 5.3).

Клинична ефикасност и безопасност

Дозите от 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg и 97 mg/103 mg в някои публикации се дават като 50 mg, 100 mg или 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF е международно, рандомизирано, двойносляпо проучване при 8 442 пациенти, сравняващо Neparvis с еналаприл, приложени при възрастни пациенти с хронична сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA и намалена фракция на изтласкване (левокамерна фракция на изтласкване [ЛКФИ] \leq 40%, коригирана по-късно на \leq 35%) в допълнение към друга терапия за сърдечна недостатъчност. Първичната крайна точка е била съставна - сърдечносъдова (СС) смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност (СН). Пациентите със САН $<$ 100 mmHg, тежа степен на бъбречно увреждане (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) и тежка степен на чернодробно увреждане са изключени при скрининга и затова не са проучени проспективно.

Преди да бъдат включени в проучването пациентите са лекувани със стандартна терапия, включваща АСЕ инхибитори/АРБ (>99%), бета блокери (94%), антагонисти на минералкортикоидите (58%) и диуретици (82%). Медианата на проследяване е била 27 месеца и пациентите са лекувани до 4,3 години.

Пациентите е трябвало да спрат провежданото лечение с АСЕ инхибитор или АРБ, след което да вземат участие във въвеждащ единичносляп период на проучването, през който да получават еналаприл 10 mg два пъти дневно, последвано от единичносляпо лечение с Neparvis 100 mg два пъти дневно, с повишаване на дозата до 200 mg два пъти дневно (вж. точка 4.8 за преустановяване на лечението през този период). След това пациентите са рандомизирани в двойнослепия период на проучването, през който получават или Neparvis 200 mg, или еналаприл 10 mg два пъти дневно [Neparvis (n=4 209); еналаприл (n=4 233)].

Средната възраст на популацията в проучването е била 64 години, а 19% са били на възраст 75 години или повече. При рандомизацията 70% от пациентите са били клас II по NYHA, 24% са били клас III, а 0,7% са били клас IV. Средната ЛКФИ е била 29%, следователно 963 (11,4%) пациенти са били с ЛКФИ >35% и ≤40% на изходно ниво.

В групата на Neparvis 76% от пациентите остават на прицелната доза от 200 mg два пъти дневно до края на проучването (средна дневна доза 375 mg). В групата на еналаприл 75% от пациентите остават на прицелната доза от 10 mg два пъти дневно до края на проучването (средна дневна доза 18,9 mg).

Neparvis превъзхожда еналаприл, понижавайки риска от сърдечносъдова смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност на 21,8% спрямо 26,5% при пациентите, лекувани с еналаприл. Понижението на абсолютния риск е било 4,7% за съставната крайна точка – сърдечносъдова смърт и хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, 3,1% само за сърдечносъдовата смърт и 2,8% само за първата хоспитализация поради сърдечна недостатъчност. Понижението на относителния риск е 20% спрямо еналаприл (вж. Таблица 2). Този ефект се наблюдава рано и се задържа през цялата продължителност на проучването (вж. Фигура 1). И двете съставки допринасят за понижението на риска. Внезапна смърт представлява 45% от случаите на сърдечносъдова смърт и намалява с 20% при пациентите на лечение с Neparvis спрямо пациентите на лечение с еналаприл (HR 0,80, p=0,0082). Недостатъчност на помпената функция представлява 26% от случаите на сърдечносъдова смърт и намалява с 21% при пациентите на лечение с Neparvis спрямо пациентите на лечение с еналаприл (HR 0,79, p=0,0338).

Намаляването на риска е съответстващо във всички подгрупи, независимо от: пол, възраст, раса, географски район, клас по NYHA (II/III), фракция на изтласкване, бъбречна функция, анамнеза за диабет или хипертония, предшестващо лечение на сърдечна недостатъчност и наличие на предсърдно мъждене.

Neparvis подобрява преживяемостта, като намалява значимо общата смъртност с 2,8% (Neparvis 17%, еналаприл 19,8%). Понижението на относителния риск е 16% спрямо еналаприл (вж. Таблица 2).

Таблица 2 Терапевтичен ефект по отношение на първичната съставна крайна точка, нейните компоненти и общата смъртост при медиана на проследяване 27 месеца

	Neparvis N=4 187 [#] n (%)	Еналаприл N=4 212 [#] n (%)	Коефициент на риск (95% CI)	Понижение на относителния риск	р-стойност ***
Първична съставна крайна точка, включваща СС смърт и хоспитализации поради сърдечна недостатъчност*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Отделни компоненти на първичната съставна крайна точка					
СС смърт**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Първа хоспитализация поради сърдечна недостатъчност	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Вторична крайна точка					
Обща смъртост	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

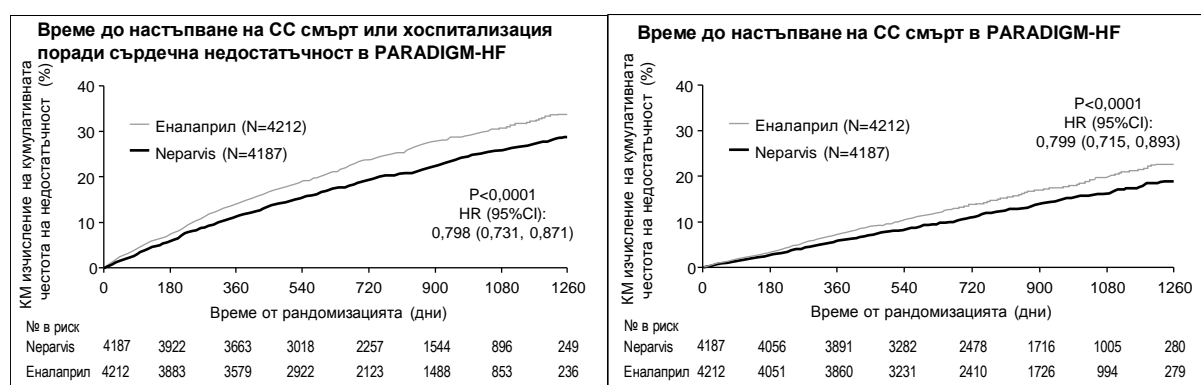
*Първичната крайна точка е дефинирана като време до първото настъпване на събитие – сърдечносъдова смърт или хоспитализация поради сърдечна недостатъчност.

**СС смърт включва всички пациенти, които са починали до датата на заключване на базата данни, независимо от предшестващите хоспитализации.

***Едностранны р-стойност

[#]Цялата анализирана популация

Фигура 1 Криви на Карпан-Меиер за първичната съставна крайна точка и СС смърт



TITRATION

TITRATION е 12-седмично проучване за безопасност и поносимост, проведено при 538 пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (клас II-IV по NYHA) и систолна дисфункция (левокамерна фракция на изтласкване $\leq 35\%$), при които не е провеждано лечение с ACE инхибитор или АРБ или са на различна доза ACE инхибитори или АРБ преди да бъдат включени в проучването. Пациентите получават стандартна доза Neparvis 50 mg два пъти дневно и са титрирани възходящо до 100 mg два пъти дневно, а след това до прицелната доза 200 mg два пъти дневно, при 3-седмична или 6-седмична схема.

Повечето пациенти, при които не е било провеждано лечение с ACE инхибитор или АРБ или са били на лечение с ниска доза (еквивалентна на <10 mg еналаприл/ден), са успели да постигнат и да останат на Neparvis 200 mg при възходящо титриране в продължение на 6 седмици (84,8%)

спрямо 3 седмици (73,6%). Общо 76% от пациентите достигат и остават на прицелната доза Neparvis 200 mg два пъти дневно, без да се налага прекъсване на приема или намаляване на дозата в продължение на 12 седмици.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Neparvis в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Валсартан, съдържащ се в Neparvis, има по-голяма бионаличност, отколкото валсартан в другите таблетни форми, предлагани на пазара; 26 mg, 51 mg и 103 mg валсартан в Neparvis са еквивалентни съответно на 40 mg, 80 mg и 160 mg валсартан в другите таблетни форми, предлагани на пазара.

Абсорбция

След перорално прилагане Neparvis се разпада на валсартан и предлекарството сакубитрил. Сакубитрил се метаболизира допълнително до активния метаболит LBQ657. Те достигат пикова плазмена концентрация съответно за 2 часа, 1 час и 2 часа. Пероралната бионаличност на сакубитрил и валсартан е изчислена съответно на повече от 60% и 23%.

След прилагане на Neparvis два пъти дневно, стационарно състояние на сакубитрил, LBQ657 и валсартан се постига за три дни. В стационарно състояние сакубитрил и валсартан не кумулират значимо, докато LBQ657 кумулира 1,6 пъти. Прилагането с храна няма значимо влияние върху системната експозиция на сакубитрил, LBQ657 и валсартан. Neparvis може да се прилага със или без храна.

Разпределение

Сакубитрил, LBQ657 и валсартан се свързват във висока степен с плазмените протеини (94-97%). Въз основа на данни, получени при сравнение на експозицията в плазмата и цереброспиналната течност, LBQ657 преминава през кръвно-мозъчната бариера в незначителна степен (0,28%). Средният привиден обем на разпределение на валсартан и сакубитрил е съответно 75 литра до 103 литра.

Биотрансформация

Сакубитрил се превръща в LBQ657 от карбоксилестерази 1b и 1c; LBQ657 не се метаболизира допълнително в значима степен. Валсартан се метаболизира минимално, като само около 20% от приетата доза се открива като метаболити. Хидроксилен метаболит на валсартан се установява в плазмата в ниска концентрация (<10%).

Тъй като метаболизирането на сакубитрил и валсартан чрез CYP450 ензимите е минимално, не се очаква едновременното прилагане с лекарствени продукти, които повлияват CYP450 ензимите, да оказва влияние върху фармакокинетиката.

Елиминиране

След перорално прилагане 52-68% от сакубитрил (предимно като LBQ657) и ~13% от валсартан и неговите метаболити се екскретират в урината; 37-48% от сакубитрил (предимно като LBQ657) и 86% от валсартан и неговите метаболити се екскретират във фецеса.

Сакубитрил, LBQ657 и валсартан се елиминират от плазмата със средно време на полуелиминиране ($T_{1/2}$) съответно приблизително 1,43 часа, 11,48 часа и 9,90 часа.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на сакубитрил, LBQ657 и валсартан е приблизително линейна в рамките на дозовия интервал на Neparvis 24 mg сакубитрил/26 mg валсартан до 97 mg сакубитрил/103 mg валсартан.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Експозицията на LBQ657 и валсартан е повишена при пациенти на възраст над 65 години съответно с 42% и 30%, спрямо по-младите индивиди.

Нарушена бъбречна функция

Наблюдавана е корелация между бъбречната функция и системната експозиция на LBQ657 при пациенти с лека до тежка степен на бъбречно увреждане. Експозицията на LBQ657 при пациенти с умерена степен ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и тежка степен на бъбречно увреждане ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) е 1,4 пъти и 2,2 пъти по-висока спрямо тази при пациентите с лека степен на бъбречно увреждане ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), най-голямата група пациенти, включени в PARADIGM-HF). Експозицията на валсартан е подобна при пациентите с умерена и тежка степен на бъбречно увреждане спрямо пациентите с лека степен на бъбречно увреждане. Не са провеждани проучвания при пациенти на диализа. Независимо от това, тъй като LBQ657 и валсартан се свързват във висока степен с плазмените протеини е малко вероятно да се отстраняват ефективно при диализа.

Нарушена чернодробна функция

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане експозицията на сакубитрил се повишава съответно с 1,5 и 3,4 пъти, на LBQ657 се повишава съответно с 1,5 и 1,9 пъти, а на валсартан се повишава съответно с 1,2 и 2,1 пъти, спрямо тази при здрави индивиди. При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане експозицията на свободния LBQ657 е повишена съответно 1,47 и 3,08 пъти, а експозицията на свободния валсартан е повишена съответно 1,09 пъти и 2,20 пъти спрямо здрави индивиди. Neparvis не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза (вж. точки 4.3 и 4.4).

Ефекти на пола

Фармакокинетиката на Neparvis (сакубитрил, LBQ657 и валсартан) е подобна при пациентите от мъжки и женски пол.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни (включително проучванията със съставките сакубитрил и валсартан и/или Neparvis) не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и фертилитет.

Фертилитет, размножаване и развитие

Лечението с Neparvis по време на органогенезата води до повишена ембриофетална смъртност при плъхове при дози $\geq 49 \text{ mg}$ сакубитрил/ 51 mg валсартан/kg/ден ($\leq 0,72$ пъти максималната препоръчителна доза при хора [MRHD] въз основа на AUC) и зайци при дози $\geq 4,9 \text{ mg}$ сакубитрил/ $5,1 \text{ mg}$ валсартан/kg/ден (2 пъти и $0,03$ пъти MRHD въз основа на AUC съответно на валсартан и LBQ657). Тератогенен е въз основа на наличието на ниска честота на фетална хидроцефалия, свързана с токсични за майката дози, наблюдавана при зайци, при прилагане на Neparvis с доза $\geq 4,9 \text{ mg}$ сакубитрил/ $5,1 \text{ mg}$ валсартан/kg/ден. Наблюдавани са сърдечно-съдови аномалии (предимно кардиомегалия) при фетуси на зайци, при доза, при която не се наблюдава

токсичност за майката (1,46 mg сакубитрил/1,54 mg валсартан/kg/ден). Наблюдава се леко повишаване на честотата на две фетални скелетни вариации (деформирани примордиални стернални сегменти, двустранна осификация на примордиалните стернални сегменти) при зайци, при които се прилага Neparvis с доза 4,9 mg сакубитрил/5,1 mg валсартан/kg/ден. Нежеланите ембриофетални ефекти на Neparvis са свързани с ангиотензин рецепторното антагонистично действие (вж. точка 4.6).

Третирането със сакубитрил по време на органогенезата води до ембриофетален леталитет и ембриофетална токсичност (понижена фетална телесна маса и скелетни малформации) при зайци, при дози, свързани с токсичност за майката (500 mg/kg/ден; 5,7 пъти MRHD въз основа на AUC на LBQ657). Наблюдава се цялостно забавяне в осификацията при дози >50 mg/kg/ден. Тази находка не се счита за нежелана. Липсват данни за наблюдавана ембриофетална токсичност или тератогенност при плъхове, третирани със сакубитрил. Ембриофеталното ниво без наблюдаван нежелан ефект (no-observed adverse effect level - NOAEL) при сакубитрил е поне 750 mg/kg/ден при плъхове и 200 mg/kg/ден при зайци (2,2 пъти MRHD въз основа на AUC на LBQ657).

Проучвания за пре- и постнаталното развитие при плъхове, проведени със сакубитрил с високи дози до 750 mg/kg/ден (2,2 пъти MRHD въз основа на AUC) и валсартан при дози до 600 mg/kg/ден (0,86 пъти MRHD въз основа на AUC) показват, че третирането с Neparvis по време на органогенезата, бременността и кърменето може да окаже влияние върху развитието и преживяемостта на малките.

Други предклинични находки

Neparvis

Ефектите на Neparvis върху концентрацията на амилоид- β в цереброспиналната течност и мозъчната тъкан са оценени при млади (2-4-годишни) дългопашати макаци, третирани с Neparvis (24 mg сакубитрил/26 mg валсартан/kg/ден) в продължение на две седмици. В това проучване клирънсът на А β от цереброспиналната течност е намален, повишавайки нивата на А β 1-40, 1-42 и 1-38 в цереброспиналната течност; няма съответстващо повишаване на нивата на А β в мозъка. В двуседмично проучване при хора, със здрави доброволци, не се наблюдава повишаване на А β 1-40 и 1-42 в цереброспиналната течност (вж. точка 5.1). Освен това, в токсикологично проучване при дългопашати макаци, третирани с Neparvis с доза 146 mg сакубитрил/154 mg валсартан/kg/ден в продължение на 39 седмици, няма данни за наличие на амилоидни плаки в мозъка. Съдържанието на амилоид не е измерено количествено в това проучване.

Сакубитрил

При млади плъхове, третирани със сакубитрил (7 до 70 постнатален ден), се наблюдава намаляване на свързаното с възрастта натрупване на костна маса и удължаване на костите. Проучване при възрастни плъхове показва само минимален преходен инхибиторен ефект върху костната минерална плътност, но не и върху другите параметри, свързани с растежа на костите, което предполага липса на значим ефект на сакубитрил върху костите при популацията на възрастните пациенти при нормални условия. Независимо от това, не може да се изключи слабо преходно влияние на сакубитрил при ранните стадии на оздравяване на фрактурите при възрастни.

Валсартан

При млади плъхове, третирани с валсартан (7 до 70 постнатален ден) с ниски дози от 1 mg/kg/ден водят до трайни, необратими бъбречни промени, включващи тубулна нефропатия (понякога съпроводена от тубулна епителна некроза) и дилатация на легенчето. Тези бъбречни промени представляват очакван агравиран фармакологичен ефект на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим и ангиотензин II тип 1 блокерите; подобни ефекти се наблюдават, ако плъховете са третирани през първите 13 дни от живота. Този период съвпада с 36 гестационни седмици, като в отделни случаи може да бъде удължен до 44 седмици след зачеването при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Нискозаместена хидроксипропил целулоза
Кросповидон, тип А
Магнезиев стеарат
Талк
Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие

Neparvis 24 mg/26 mg филмирани таблетки

Хипромелоза, заместване тип 2910 (3 mPa·s)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 4000
Талк
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, черен (E172)

Neparvis 49 mg/51 mg филмирани таблетки

Хипромелоза, заместване тип 2910 (3 mPa·s)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 4000
Талк
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)

Neparvis 97 mg/103 mg филмирани таблетки

Хипромелоза, заместване тип 2910 (3 mPa·s)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 4000
Талк
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVDC/алуминиеви блистери. Един блистер съдържа 10 или 14 филмирани таблетки.

Neparvis 24 mg/26 mg филмирани таблетки

Вид опаковка: 14, 20, 28 или 56 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 196 (7x28) филмирани таблетки.

Neparvis 49 mg/51 mg филмирани таблетки

Видове опаковки: 14, 20, 28 или 56 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 168 (3x56) или 196 (7x28) филмирани таблетки.

Neparvis 97 mg/103 mg филмирани таблетки

Видове опаковки: 14, 20, 28 или 56 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 168 (3x56) или 196 (7x28) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Neparvis 24 mg/26 mg филмирани таблетки

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

Neparvis 49 mg/51 mg филмирани таблетки

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

Neparvis 97 mg/103 mg филмирани таблетки

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

26 май 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Условия за РУ	Срок																																				
ПРУ трябва да гарантира, че производствените процеси на лекарствените вещества, използвани за техните лекарствени продукти, се преглеждат за потенциален риск от образуване на N-нитрозамини и се променят, колкото се може повече, за да се намали до минимум замърсяването с нитрозамини.	В рамките на 2 години след решението на Комисията																																				
За всички N-нитрозамини притежателят на разрешението за употреба трябва да гарантира наличието на стратегия за контрол на партидите на лекарствените вещества, използвани за техните лекарствени продукти.	По време на решението на Комисията																																				
<p>За N-нитрозодиметиламин (NDMA) и N нитрозодиетиламин (NDEA) ПРУ трябва да въведе следните спецификации за лекарственото вещество:</p> <p>1) Границите за NDMA и NDEA, посочени по-долу, трябва да се прилагат за преходен период от 2 години:</p> <table border="1" data-bbox="188 779 1185 1279"> <thead> <tr> <th>Лекарствено вещество*</th> <th>Макс. дневна доза (mg)</th> <th>NDEA Граница в ng/ден</th> <th>NDEA Граница в ppm при API</th> <th>NDMA Граница в ng/ден</th> <th>NDMA Граница в ppm при API</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valsartan (валсартан)</td> <td>320</td> <td>26,5</td> <td>0,082</td> <td>96,0</td> <td>0,300</td> </tr> <tr> <td>Losartan (лосартан)</td> <td>150</td> <td>26,5</td> <td>0,177</td> <td>96,0</td> <td>0,640</td> </tr> <tr> <td>Olmesartan (олмесартан)</td> <td>40</td> <td>26,5</td> <td>0,663</td> <td>96,0</td> <td>2,400</td> </tr> <tr> <td>Irbesartan (ирбесартан)</td> <td>300</td> <td>26,5</td> <td>0,088</td> <td>96,0</td> <td>0,320</td> </tr> <tr> <td>Candesartan (кандесартан)</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Тези ограничения не са приложими за партиди, при които едновременно са идентифицирани повече от един от горепосочените.</p> <p><i>N-нитрозамини; тези партиди трябва да бъдат изхвърлени.</i></p> <p>2) След преходния период от 2 години трябва да се въведе ограничение за NDMA и NDEA от максимум 0,03 ppm.</p>	Лекарствено вещество*	Макс. дневна доза (mg)	NDEA Граница в ng/ден	NDEA Граница в ppm при API	NDMA Граница в ng/ден	NDMA Граница в ppm при API	Valsartan (валсартан)	320	26,5	0,082	96,0	0,300	Losartan (лосартан)	150	26,5	0,177	96,0	0,640	Olmesartan (олмесартан)	40	26,5	0,663	96,0	2,400	Irbesartan (ирбесартан)	300	26,5	0,088	96,0	0,320	Candesartan (кандесартан)	32	26,5	0,820	96,0	3,000	<p>По време на решението на Комисията</p> <p>В рамките на 2 години след решението на Комисията</p>
Лекарствено вещество*	Макс. дневна доза (mg)	NDEA Граница в ng/ден	NDEA Граница в ppm при API	NDMA Граница в ng/ден	NDMA Граница в ppm при API																																
Valsartan (валсартан)	320	26,5	0,082	96,0	0,300																																
Losartan (лосартан)	150	26,5	0,177	96,0	0,640																																
Olmesartan (олмесартан)	40	26,5	0,663	96,0	2,400																																
Irbesartan (ирбесартан)	300	26,5	0,088	96,0	0,320																																
Candesartan (кандесартан)	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Neparvis 24 mg/26 mg филмирани таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка 24 mg/26 mg таблетка съдържа 24,3 mg сакубитрил (sacubitril) и 25,7 mg валсартан (valsartan) (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1103/001	28 филмирани таблетки
EU/1/16/1103/008	14 филмирани таблетки
EU/1/16/1103/009	20 филмирани таблетки
EU/1/16/1103/010	56 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Neparvis 24 mg/26 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Neparvis 24 mg/26 mg филмирани таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка 24 mg/26 mg таблетка съдържа 24,3 mg сакубитрил (sacubitril) и 25,7 mg валсартан (valsartan) (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 196 (7 опаковки по 28) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1103/017 196 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Neparvis 24 mg/26 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Neparvis 24 mg/26 mg филмирани таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка 24 mg/26 mg таблетка съдържа 24,3 mg сакубитрил (sacubitril) и 25,7 mg валсартан (valsartan) (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1103/017 196 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Neparvis 24 mg/26 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Neparvis 24 mg/26 mg таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Neparvis 49 mg/51 mg филмирани таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка 49 mg/51 mg таблетка съдържа 48,6 mg сакубитрил (sacubitril) и 51,4 mg валсартан (valsartan) (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1103/002	28 филмирани таблетки
EU/1/16/1103/003	56 филмирани таблетки
EU/1/16/1103/011	14 филмирани таблетки
EU/1/16/1103/012	20 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Neparvis 49 mg/51 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Neparvis 49 mg/51 mg филмирани таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка 49 mg/51 mg таблетка съдържа 48,6 mg сакубитрил (sacubitril) и 51,4 mg валсартан (valsartan) (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 168 (3 опаковки по 56) филмирани таблетки

Групова опаковка: 196 (7 опаковки по 28) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1103/004	168 филмирани таблетки
EU/1/16/1103/013	196 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Neparvis 49 mg/51 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nerparvis 49 mg/51 mg филмирани таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка 49 mg/51 mg таблетка съдържа 48,6 mg сакубитрил (sacubitril) и 51,4 mg валсартан (valsartan) (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.
56 филмирани таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1103/004	168 филмирани таблетки
EU/1/16/1103/013	196 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Neparvis 49 mg/51 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Neparvis 49 mg/51 mg таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Neparvis 97 mg/103 mg филмирани таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка 97 mg/103 mg таблетка съдържа 97,2 mg сакубитрил (sacubitril) и 102,8 mg валсартан (valsartan) (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1103/005	28 филмирани таблетки
EU/1/16/1103/006	56 филмирани таблетки
EU/1/16/1103/014	14 филмирани таблетки
EU/1/16/1103/015	20 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Neparvis 97 mg/103 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Neparvis 97 mg/103 mg филмирани таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка 97 mg/103 mg таблетка съдържа 97,2 mg сакубитрил (sacubitril) и 102,8 mg валсартан (valsartan) (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 168 (3 опаковки по 56) филмирани таблетки

Групова опаковка: 196 (7 опаковки по 28) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1103/007	168 филмирани таблетки
EU/1/16/1103/016	196 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Neparvis 97 mg/103 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Neparvis 97 mg/103 mg филмирани таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка 97 mg/103 mg таблетка съдържа 97,2 mg сакубитрил (sacubitril) и 102,8 mg валсартан (valsartan) (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.
56 филмирани таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1103/007	168 филмирани таблетки
EU/1/16/1103/016	196 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Neparvis 97 mg/103 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Neparvis 97 mg/103 mg таблетки
сакубитрил/валсартан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Neparvis 24 mg/26 mg филмирани таблетки
Neparvis 49 mg/51 mg филмирани таблетки
Neparvis 97 mg/103 mg филмирани таблетки
сакубитрил/валсартан (sacubitril/valsartan)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Neparvis и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Neparvis
3. Как да приемате Neparvis
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Neparvis
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Neparvis и за какво се използва

Neparvis е лекарство, известно като ангиотензин рецепторен неприлизинов инхибитор. Разпада се на две активни вещества сакубитрил и валсартан.

Neparvis се използва за лечение на определен вид хронична сърдечна недостатъчност при възрастни.

Този вид сърдечна недостатъчност възниква, когато сърцето е слабо и не може да изпомпва достатъчно кръв към белите дробове и другите части на тялото. Най-честите симптоми на сърдечна недостатъчност са задух, умора, отпадналост и отоци на глезените.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Neparvis

Не приемайте Neparvis:

- ако сте алергични към сакубитрил, валсартан или към някое от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б). Ако мислите, че може да сте алергични към някоя съставка на това лекарство, говорете с Вашия лекар, преди да приемете Neparvis;
- ако приемате друг вид лекарство, наречено инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор) (например еналаприл, лизиноприл или рамиприл). АСЕ инхибиторите се използват за лечение на високо кръвно налягане или сърдечна недостатъчност. Ако приемате АСЕ инхибитор, изчакайте 36 часа, след като сте приели последната доза, преди да започнете да приемате Neparvis (вижте „Други лекарства и Neparvis“);
- ако Вие или член на Вашето семейство някога сте имали реакция, наречена ангиоедем (оток на лицето, устните, езика и/или гърлото, затруднено дишане), докато сте приемали АСЕ инхибитор или ангиотензин рецепторен блокер (АРБ) (като валсартан, телмисартан или ирбесартан);
- ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен (вижте „Други лекарства и Neparvis“);
- ако имате тежко чернодробно заболяване;
- ако сте бременна след 3-ия месец (по-добре е също така да избягвате това лекарство и при ранна бременност, вижте „Бременност и кърмене“).

Ако нещо от написаното по-горе се отнася за Вас, не приемайте Neparvis и говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Neparvis:

- ако провеждате лечение с ангиотензин рецепторен блокер (АРБ) или алискирен (вижте „Не приемайте Neparvis“);
- ако някога сте имали ангиоедем (оток на лицето, устните, езика и/или гърлото, затруднено дишане) (вижте „Не приемайте Neparvis“ и точка 4 „Възможни нежелани реакции“);
- ако имате ниско кръвно налягане или ако приемате други лекарства за понижаване на кръвното налягане (например диуретик), или ако имате повръщане или диария, особено ако сте на възраст 65 години или повече, или ако имате бъбречно заболяване и ниско кръвно налягане;
- ако имате тежко бъбречно заболяване;
- ако страдате от дехидратация;
- ако бъбречната Ви артерия е стеснена;
- ако имате чернодробно заболяване.

Вашият лекар може редовно да проверява нивото на калия в кръвта Ви по време на лечението с Neparvis.

Ако нещо от написаното по-горе се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Neparvis.

Деца и юноши

Това лекарство не бива да се прилага при деца (на възраст под 18 години). Причината за това е, че не е проучвано в тази възрастова група.

Други лекарства и Neparvis

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Може да е необходимо да промените дозата, да предприемете други предпазни мерки или дори да спрете приема на едното лекарство. Това е особено важно за следните лекарства:

- АСЕ инхибитори. Не приемайте Neparvis с АСЕ инхибитори. Ако приемате АСЕ инхибитор, изчакайте 36 часа след приема на последната доза на АСЕ инхибитора, преди да започнете да приемате Neparvis (вижте „Не приемайте Neparvis“). Ако спрете приема на Neparvis, изчакайте 36 часа след приема на последната доза Neparvis, преди да започнете приема на АСЕ инхибитор;
- други лекарства, които се използват за лечение на сърдечна недостатъчност или понижаване на кръвното налягане, като например ангиотензин рецепторен блокер или алискирен (вижте „Не приемайте Neparvis“);
- някои лекарства, наречени статини, които се използват за понижаване на нивото на високия холестерол (например аторвастатин);
- силденафил, лекарство, което се използва за лечение на еректилна дисфункция или белодробна хипертония;
- лекарства, които повишават нивото на калия в кръвта. Това включва калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи лекарства и хепарин;
- болкоуспокояващи, наречени нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или селективни инхибитори на циклооксигеназа-2 (Cox-2 инхибитори). Ако приемате някое от лекарствата, изброени по-горе, Вашият лекар може да поиска да провери бъбречната Ви функция при започване или коригиране на лечението (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“);
- литий, лекарство, което се използва за лечение на някои видове психични заболявания;
- фуросемид, лекарство, което принадлежи към група лекарства, известни като диуретици, които се използват да повишат количеството на отделената урина;
- нитроглицерин, лекарство, което се използва за лечение на стенокардия;
- някои видове антибиотици (групата на рифамицините), циклоспорин (използва се за предотвратяване на отхвърляне на трансплантирани органи) или противовирусни средства, като ритонавир (използва се за лечение на ХИВ/СПИН);
- метформин, лекарство, което се използва за лечение на диабет.

Ако нещо от написаното по-горе се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Neparvis.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да информирате Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна (или може да забременеете). Обикновено Вашият лекар ще Ви посъветва да спрете приема на това лекарство, преди да забременеете или възможно най-скоро, след като разберете, че сте бременна и ще Ви посъветва да приемате друго лекарство вместо Neparvis. Това лекарство не се препоръчва при ранна бременност и не трябва да се приема след 3-ия месец на бременността, тъй като може да предизвика сериозно увреждане на плода, ако се приема след третия месец на бременността.

Кърмене

Neparvis не се препоръчва при майки кърмачки. Информирайте Вашия лекар, ако кърмите или ако смятате да започнете да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Преди да шофирате, използвате инструменти или работите с машини, или извършвате други дейности, които изискват концентрация, уверете се, че сте наясно, как Ви влияе Neparvis. Ако се чувствате замаяни или много уморени по време на приема на това лекарство, не шофирайте, не карайте колело и не използвайте инструменти или машини.

3. Как да приемате Neparvis

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обичайно ще започнете с прием на 24 mg/26 mg или 49 mg/51 mg два пъти дневно (една таблетка сутрин и една таблетка вечер). Вашият лекар ще реши каква точно ще е Вашата начална доза въз основа на лекарствата, които сте приемали преди това. След това Вашият лекар ще коригира дозата Ви в зависимост от това как се повлиявате от лечението, докато не се установи най-добрата за Вас доза.

Обичайната препоръчителна прицелна доза е 97 mg/103 mg два пъти дневно (една таблетка сутрин и една таблетка вечер).

Пациентите, приемащи Neparvis, могат да получат ниско кръвно налягане (замаяност, световъртеж), високо ниво на калия в кръвта (което ще бъде установено при кръвните изследвания, назначени от Вашия лекар) или намалена бъбречна функция. Ако това се случи, е възможно Вашият лекар да намали дозата на другите лекарства, които приемате, временно да намали дозата на Neparvis или изцяло да спре лечението с Neparvis.

Гълтайте таблетките с чаша вода. Можете да приемате Neparvis със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Neparvis

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки Neparvis или ако някой друг е приел Вашите таблетки, се свържете незабавно с Вашия лекар. Ако имате силна замаяност и/или прималяване, информирайте Вашия лекар колкото е възможно по-бързо и легнете.

Ако сте пропуснали да приемете Neparvis

Препоръчително е да приемате Вашето лекарство по едно и също време всеки ден. Ако сте пропуснали да приемете една доза, просто трябва да приемете следващата в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Neparvis

Спирането на лечението с Neparvis може да влоши Вашето състояние. Не спирайте приема на лекарството, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни.

- Спрете приема на Neparvis и потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми: оток на лицето, устните, езика и/или гърлото, които могат да предизвикат затруднено дишане или преглъщане. Това може да са признаци на ангиоедем (нечеста нежелана реакция, която може да засегне до 1 на 100 души).

Други възможни нежелани реакции:

Ако някоя от описаните по-долу нежелани реакции стане сериозна, информирайте Вашия лекар или фармацевт.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- ниско кръвно налягане (замаяност, световъртеж);
- високо ниво на калий в кръвта (установено при кръвно изследване);
- намалена бъбречна функция (бъбречно увреждане).

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- кашлица;
- замаяност;
- диария;
- понижен брой на червените кръвни клетки (установен при изследване на кръвта);
- умора;
- (остра) бъбречна недостатъчност (тежка степен на бъбречно увреждане);
- ниско ниво на калия в кръвта (установено при кръвно изследване);
- главоболие;
- прималяване;
- слабост;
- гадене;
- ниско кръвно налягане (замаяност, световъртеж) при преминаване от седнало или легнало в изправено положение;
- гастрит (коремна болка, гадене);
- световъртеж;
- ниско ниво на кръвната захар (установено при изследване на кръвта).

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- алергична реакция с обрив и сърбеж;
- замаяност при преминаване от седнало в изправено положение.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Neparvis

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте опаковка Neparvis, която е повредена или показва признаци на фалшификация.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Neparvis

- Активните вещества са сакубитрил и валсартан.
 - Всяка 24 mg/26 mg филмирана таблетка съдържа 24,3 mg сакубитрил и 25,7 mg валсартан (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).
 - Всяка 49 mg/51 mg филмирана таблетка съдържа 48,6 mg сакубитрил и 51,4 mg валсартан (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).
 - Всяка 97 mg/103 mg филмирана таблетка съдържа 97,2 mg сакубитрил и 102,8 mg валсартан (като комплексна натриева сол на сакубитрил-валсартан).
- Другите съставки в ядрото на таблетката са микрокристална целулоза, нискозаместена хидроксипропил целулоза, кросповидон, магнезиев стеарат, талк и колоиден безводен силициев диоксид.
- Обвивката на таблетките от 24 mg/26 mg и 97 mg/103 mg съдържа хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол 4000, талк, червен железен оксид (E172) и черен железен оксид (E172).
- Обвивката на таблетката от 49 mg/51 mg съдържа хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол 4000, талк, червен железен оксид (E172) и жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Neparvis и какво съдържа опаковката

Neparvis 24 mg/26 mg филмирани таблетки са бледовиолетови, овални таблетки, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “LZ” от другата страна. Приблизителни размери на таблетката 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg филмирани таблетки са бледожълти, овални таблетки, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “L1” от другата страна. Приблизителни размери на таблетката 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg филмирани таблетки са светлорозови, овални таблетки, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “L11” от другата страна. Приблизителни размери на таблетката 15,1 mm x 6,0 mm.

Таблетките се предлагат в PVC/PVDC/алуминиеви блистери по 14, 20, 28 или 56 таблетки и в групови опаковки по 196 таблетки (7 опаковки по 28 таблетки). Таблетките 49 mg/51 mg и 97 mg/103 mg се предлагат също и в групови опаковки по 168 таблетки (3 опаковки по 56 таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Тél/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

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

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 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.