

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Neparvis 24 mg/26 mg potahované tablety  
Neparvis 49 mg/51 mg potahované tablety  
Neparvis 97 mg/103 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Neparvis 24 mg/26 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje sacubitrilum 24,3 mg a valsartanum 25,7 mg (jako komplexu sodné soli sakubitril-valsartan).

### Neparvis 49 mg/51 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje sacubitrilum 48,6 mg a valsartanum 51,4 mg (jako komplexu sodné soli sakubitril-valsartan).

### Neparvis 97 mg/103 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje sacubitrilum 97,2 mg a valsartanum 102,8 mg (jako komplexu sodné soli sakubitril-valsartan).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tablety)

### Neparvis 24 mg/26 mg potahované tablety

Nafialovělá oválná bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami, bez půlicí rýhy, s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „LZ“ na druhé straně. Přibližné rozměry tablety 13,1 mm x 5,2 mm.

### Neparvis 49 mg/51 mg potahované tablety

Světle žlutá oválná bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami, bez půlicí rýhy, s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „L1“ na druhé straně. Přibližné rozměry tablety 13,1 mm x 5,2 mm.

### Neparvis 97 mg/103 mg potahované tablety

Světle růžová oválná bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami, bez půlicí rýhy, s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „L11“ na druhé straně. Přibližné rozměry tablety 15,1 mm x 6,0 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Neparvis je indikován k léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí u dospělých pacientů (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Doporučená zahajovací dávka přípravku Neparvis je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně, kromě stavů popsaných níže. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2-4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta (viz bod 5.1).

Pokud se u pacienta objeví problémy s tolerancí (systolický krevní tlak [STK]  $\leq 95$  mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce), doporučuje se úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Neparvis směrem dolů nebo jeho vysazení (viz bod 4.4).

Ve studii PARADIGM-HF byl přípravek Neparvis podáván společně s ostatními terapiemi na srdeční selhání, místo ACE inhibitoru nebo jiných blokátorů receptoru pro angiotenzin II (ARB) (viz bod 5.1). K dispozici je omezená zkušenost u pacientů, kteří v současné době neužívají ACE inhibitor nebo ARB nebo kteří užívají malé dávky těchto léčivých přípravků, proto se u těchto pacientů doporučuje zahajovací dávka 24 mg/26 mg dvakrát denně a pomalá titrace dávek (zdvojnásobení každé 3-4 týdny) (viz „*TITRATION*“ v bodě 5.1).

Léčba se nemá zahajovat u pacientů se sérovou hladinou draslíku  $>5,4$  mmol/l nebo s STK  $<100$  mmHg (viz bod 4.4). U pacientů s STK  $\geq 100$  až 110 mmHg se má zvážit zahajovací dávka 24 mg/26 mg dvakrát denně.

Přípravek Neparvis nemá být podáván společně s ACE inhibitorem nebo ARB. Kvůli potenciálnímu riziku angioedému při současném užívání s ACE inhibitorem nesmí být léčba tímto přípravkem zahájena nejméně 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Valsartan obsažený v přípravku Neparvis je více biologicky dostupný než valsartan v jiných formách tablet na trhu (viz bod 5.2).

Pokud je vynechána dávka, pacient by měl užít další dávku v pravidelný čas.

#### Speciální populace

##### *Starší populace*

Dávka u starších pacientů má být nastavena dle jejich renálních funkcí.

##### *Porucha funkce ledvin*

Úprava dávky se nevyžaduje u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) má být zvážena zahajovací dávka 24 mg/26 mg dvakrát denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je k dispozici velmi omezená klinická zkušenost (viz bod 5.1), proto má být přípravek Neparvis podáván s opatrností a doporučená zahajovací dávka je 24 mg/26 mg dvakrát denně. K dispozici nejsou žádné zkušenosti u pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění a přípravek Neparvis se v těchto případech nedoporučuje.

### *Porucha funkce jater*

Úprava dávky se nevyžaduje při podávání přípravku Neparvis pacientům s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace A). K dispozici je omezená klinická zkušenost u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí. Přípravek Neparvis je třeba u těchto pacientů podávat s opatrností a doporučená zahajovací dávka je 24 mg/26 mg dvakrát denně (viz body 4.4 a 5.2). Přípravek Neparvis je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, biliární cirhózou nebo cholestázou (Child-Pugh klasifikace C) (viz bod 4.3).

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Neparvis u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Neparvis se může podávat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Tablety se musí spolknout a zapít sklenicí vody.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současné užívání s ACE inhibitory (viz body 4.4 a 4.5). Přípravek Neparvis nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem.
- Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze (viz bod 4.4).
- Dědičný nebo idiopatický angioedém (viz bod 4.4).
- Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz body 4.4 a 4.5).
- Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza (viz bod 4.2).
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS)

- Kombinace přípravku Neparvis s ACE inhibitorem je kontraindikována kvůli zvýšenému riziku vzniku angioedému (viz bod 4.3). Léčba přípravkem Neparvis nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Neparvis ukončena, léčba ACE inhibitorem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky přípravku Neparvis (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).
- Kombinace přípravku Neparvis s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje (viz bod 4.5). Kombinace přípravku Neparvis s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikována u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz body 4.3 a 4.5).
- Přípravek Neparvis obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným ARB obsahujícím přípravkem (viz body 4.2 a 4.5).

### Hypotenze

Léčba nemá být zahájena, dokud STK není  $\geq 100$  mmHg. Pacienti s STK <100 mmHg nebyli studováni (viz bod 5.1). U pacientů léčených přípravkem Neparvis během klinických studií byly hlášeny případy symptomatické hypotenze (viz bod 4.8), zejména u pacientů ve věku  $\geq 65$  let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK (<112 mmHg). Při zahajování léčby přípravkem

Neparvis nebo během titrace jeho dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Pokud se objeví hypotenze, doporučuje se přechodná titrace směrem dolů nebo vysazení přípravku Neparvis (viz bod 4.2). Má být zvážena úprava dávky diuretik, současně podávaných antihypertenziv a léčba jiných příčin hypotenze (např. hypovolemie).. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby přípravkem Neparvis, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení.

#### Porucha funkce ledvin

Vyšetření pacientů se srdečním selháním má vždy zahrnovat zhodnocení renálních funkcí. Pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze (viz bod 4.2). U pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí (odhadovaná GFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) je velmi omezená klinická zkušenost a tito pacienti mohou být v největším riziku rozvoje hypotenze (viz bod 4.2). K dispozici nejsou žádné zkušenosti u pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění a přípravek Neparvis se v těchto případech nedoporučuje.

#### Zhoršení renálních funkcí

Užívání přípravku Neparvis může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) (viz bod 4.5). U pacientů, u kterých dojde ke klinicky významnému snížení funkce ledvin by měla být zvážena titrace směrem dolů.

#### Hyperkalemie

Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku >5,4 mmol/l. Užívání přípravku Neparvis může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout (viz bod 4.8). Doporučuje se sledovat hladiny draslíku v séru, zvláště u pacientů, kteří mají rizikové faktory jako je porucha funkce ledvin, diabetes mellitus nebo hypoaldosteronismus, nebo kteří jsou na dietě s vysokým obsahem draslíku nebo užívají antagonisty mineralokortikoidního receptoru (viz bod 4.2). Pokud se u pacientů objeví klinicky významná hyperkalemie, doporučuje se úprava dávek souběžně podávaných léčivých přípravků nebo přechodná titrace směrem dolů nebo vysazení. Pokud je sérová hladina draslíku >5,4 mmol/l, je třeba zvážit vysazení.

#### Angioedém

U pacientů léčených přípravkem Neparvis byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání přípravku Neparvis ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. V případech potvrzeného angioedému, při kterém byl otok omezen na obličej a rty se stav obvykle upravil bez léčby, ačkoli antihistaminika byla vhodná ke zmírnění příznaků.

Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest.

Pacienti s výskytem angioedému v anamnéze nebyli studováni. Protože mohou mít vyšší riziko vzniku angioedému, doporučuje se dbát opatrnosti, pokud je přípravek Neparvis užíván těmito pacienty. Přípravek Neparvis je kontraindikován u pacientů se známým výskytem angioedému spojeného s předchozí léčbou ACE inhibitorem nebo ARB v anamnéze nebo s dědičným nebo idiopatickým angioedémem (viz bod 4.3).

Pacienti černošské rasy mají zvýšenou vnímavost k rozvoji angioedému (viz bod 4.8).

### Pacienti se stenózou renální arterie

Přípravek Neparvis může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce.

### Pacienti s funkční klasifikací NYHA IV

Při zahajování léčby přípravkem Neparvis u pacientů s funkční klasifikací NYHA IV je třeba dbát opatrnosti z důvodu omezené klinické zkušenosti u této populace.

### Natriuretický peptid typu B (BNP)

BNP není vhodný biomarker srdečního selhání u pacientů léčených přípravkem Neparvis, protože je substrátem neprilysinu (viz bod 5.1).

### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti (viz body 4.2 a 5.2). Přípravek Neparvis je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, biliární cirhózou nebo cholestázou (Child-Pugh klasifikace C) (viz bod 4.3).

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Interakce mající za následek kontraindikaci

#### *ACE inhibitory*

Současné užívání přípravku Neparvis s ACE inhibitory je kontraindikováno, protože současná inhibice neprilysinu (NEP) a ACE může zvyšovat riziko angioedému. Léčba přípravkem Neparvis nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Léčba ACE inhibitorem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky přípravku Neparvis (viz body 4.2 a 4.3).

#### *Aliskiren*

Současné užívání přípravku Neparvis s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz bod 4.3). Kombinace přípravku Neparvis s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje (viz bod 4.4). Kombinace přípravku Neparvis s aliskirenem je potenciálně spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížení renálních funkcí (včetně akutního renálního selhání) (viz body 4.3 a 4.4).

### Interakce mající za následek nedoporučení současného užívání

Přípravek Neparvis obsahuje valsartan, a proto se nemá podávat současně s jiným přípravkem obsahujícím ARB (viz bod 4.4).

### Interakce vyžadující opatrnost

#### *OATP1B1 a OATP1B3 substráty, např. statiny*

Údaje *in vitro* ukazují, že sakubitril inhibuje transportéry OATP1B1 a OATP1B3. Přípravek Neparvis může proto zvyšovat systémovou expozici substrátů OATP1B1 a OATP1B3 jako jsou statiny. Současné podávání přípravku Neparvis zvyšovalo C<sub>max</sub> atorvastatinu a jeho metabolitů na dvojnásobek a AUC na 1,3-násobek. Při současném podávání přípravku Neparvis se statiny je třeba dbát opatrnosti. Při současném podávání přípravku Neparvis a simvastatinu nebyly relevantní lékové interakce pozorovány.

### *Inhibitory PDE5 včetně sildenafilu*

Přidání jedné dávky sildenafilu k přípravku Neparvis v rovnovážném stavu u pacientů s hypertenzí bylo spojeno s významně vyšším snížením krevního tlaku v porovnání s podáním samotného přípravku Neparvis. Proto je třeba dbát opatrnosti, pokud je zahajována léčba sildenafilem nebo jiným PDE5 inhibitorem u pacientů léčených přípravkem Neparvis.

### *Draslík*

Současné užívání draslík šetřících diuretik (triamteren, amilorid), mineralokortikoidních antagonistů (např. spironolakton, eplerenon), přípravků k suplementaci draslíku, náhrad solí obsahujících draslík nebo jiných přípravků (jako je heparin) může vést ke zvýšení draslíku v séru a ke zvýšení kreatininu v séru. Pokud je přípravek Neparvis podáván současně s těmito přípravky, doporučuje se sledovat hladiny draslíku v séru (viz bod 4.4).

### *Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2 inhibitorů)*

U starších pacientů, pacientů v objemové depleci (včetně pacientů na diuretické léčbě) nebo pacientů s oslabenou funkcí ledvin může současné užívání přípravku Neparvis a NSAIDs vést ke zvýšení rizika zhoršení funkce ledvin. Pokud je zahajována nebo měněna léčba u pacientů užívajících přípravek Neparvis, kteří současně užívají NSAIDs, doporučuje se sledovat funkce ledvin (viz bod 4.4).

### *Lithium*

Při současném podávání lithia s ACE inhibitory nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II bylo popsáno reverzibilní zvýšení koncentrací lithia v séru a jeho toxicity. Interakce mezi přípravkem Neparvis a lithiem nebyly zkoumány. Proto se tato kombinace nedoporučuje. Pokud se tato kombinace ukáže jako nezbytná, doporučuje se pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru. Riziko toxicity lithia se může dále zvětšovat, jestliže je současně užíváno diuretikum.

### *Furosemid*

Současné podávání přípravku Neparvis a furosemidu nemělo žádný vliv na farmakokinetiku přípravku Neparvis, ale snižovalo  $C_{max}$  furosemidu o 50 % a AUC furosemidu o 28 %. Zatímco nebyla žádná relevantní změna v objemu moči, vylučování sodíku močí bylo sníženo za 4 hodiny a 24 hodin po současném podání. U pacientů léčených přípravkem Neparvis byla průměrná denní dávka furosemidu nezměněna od výchozí hodnoty až do konce studie PARADIGM-HF.

### *Nitráty, např. nitroglycerin*

Nevyskytla se žádná léková interakce ("drug-drug interaction") mezi přípravkem Neparvis a intravenózně podaným nitroglycerinem, s ohledem na snížení krevního tlaku. Současné podání nitroglycerinu a přípravku Neparvis bylo spojeno s léčebným rozdílem 5 tepů za minutu v srdeční frekvenci v porovnání s podáním samotného nitroglycerinu. Podobný účinek na srdeční frekvenci se může objevit, pokud se přípravek Neparvis podává společně se sublingválními, perorálními nebo transdermálními nitráty. Úprava dávky se obvykle nevyžaduje.

### *OATP a MRP2 transportéry*

Aktivní metabolit sakubitritu (LBQ657) a valsartanu jsou substráty OATP1B1, OATP1B3, OAT1 a OAT3; valsartan je také substrátem MRP2. Proto současné podávání přípravku Neparvis s inhibitory OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampicinem, cyklosporinem), OAT1 (např. tenofovirem, cidofovirem) nebo MRP2 (např. ritonavirem) může navzájem zvyšovat systémovou expozici LBQ657 nebo valsartanu. Pokud zahajujete nebo ukončujete současnou léčbu s těmito léčivými přípravky, měla by tomu být věnována patřičná péče.

### *Metformin*

Současné podávání přípravku Neparvis s metforminem snižovalo  $C_{max}$  a AUC metforminu o 23 %. Klinický význam těchto nálezů není znám. Proto když se zahajuje léčba přípravkem Neparvis u pacientů užívajících metformin, měl by být zhodnocen klinický stav pacienta.

## Nevýznamné interakce

Při současném podávání přípravku Neparvis s digoxinem, warfarinem, hydrochlorothiazidem, amlodipinem, omeprazolem, karvedilolem nebo kombinací levonorgestrelu/ethinylestradiolu nebyla pozorována žádná klinicky významná léková interakce.

### *Interakce CYP450*

Studie látkové výměny *in vitro* ukazují, že potenciál lékových interakcí zprostředkovaných CYP450 je malý, protože metabolismus přípravku Neparvis pomocí enzymů CYP450 je omezený. Přípravek Neparvis neindukuje ani neinhibuje enzymy CYP450.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Užívání přípravku Neparvis se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz bod 4.3).

#### *Valsartan*

Epidemiologická fakta s ohledem na riziko teratogenity následně po expozici ACE inhibitorům během prvního trimestru těhotenství nebyla průkazná; nicméně malé zvýšení rizika nelze vyloučit. Zatímco nejsou k dispozici kontrolovaná epidemiologická data ohledně rizika s ARB, může existovat podobné riziko pro tuto třídu léčivých přípravků. Pokud je pokračující léčba ARB považována za nezbytnou, je třeba u pacientek plánujících těhotenství změnit léčbu na alternativní antihypertenzní léčbu, která má stanovený bezpečnostní profil pro užívání v těhotenství. Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčba ARB má být ihned ukončena a případně zahájena alternativní léčba. Je známo, že expozice léčbě ARB během druhého a třetího trimestru indukuje u lidí fetotoxicitu (zhoršení renálních funkcí, oligohydramnion, retardace osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalemie).

Pokud dojde k expozici ARB od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se kontrola renálních funkcí a lebky ultrazvukem. Kojenci, jejichž matky užívaly ARB, by měli být podrobně sledováni pro hypotenzi (viz bod 4.3).

#### *Sakubitril*

Údaje o podávání sakubitrilu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

#### *Neparvis*

Údaje o užívání přípravku Neparvis u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech s přípravkem Neparvis prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

### Kojení

Není známo, zda se přípravek Neparvis vylučuje do lidského mateřského mléka. Složky přípravku Neparvis, sakubitril a valsartan, byly vylučovány do mléka kojících potkanů (viz bod 5.3). Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojených novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. Je třeba se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo v době kojení ukončit podávání přípravku Neparvis, přičemž je třeba vzít v úvahu důležitost podávání přípravku Neparvis pro matku.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Neparvis na lidskou fertilitu. Ve studiích s tímto přípravkem se neprokázalo žádné zhoršení fertility u potkaních samců a samic (viz bod 5.3).



#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Neparvis má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud řídíte vozidla nebo obsluhujete stroje, je třeba vzít v úvahu, že se občas může objevit závrať nebo únava.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější hlášené nežádoucí účinky během léčby přípravkem Neparvis byly hypotenze, hyperkalemie a porucha funkce ledvin (viz bod 4.4). U pacientů léčených přípravkem Neparvis byl hlášen angioedém (viz popis vybraných nežádoucích účinků).

Bezpečnost přípravku Neparvis u pacientů s chronickým srdečním selháním byla hodnocena v pivoční fázi 3 studie PARADIGM-HF, která porovnávala pacienty léčené přípravkem Neparvis 97 mg/103 mg (n = 4203) nebo enalapilem 10 mg (n = 4229) dvakrát denně. Pacienti randomizovaní do skupiny s přípravkem Neparvis byli léčeni s mediánem délky expozice 24 měsíců, 3271 pacientů bylo léčeno déle než jeden rok.

Ve studii PARADIGM-HF byly subjekty nejprve léčeny ACE inhibitory a/nebo ARB a také musely úspěšně dokončit následné "run-in" periody s enalapilem a přípravkem Neparvis (medián expozice léku 15 a 29 dní, v uvedeném pořadí) před randomizovanou dvojité-zaslepenou periodou. Během "run-in" periody s enalapilem 1102 pacientů (10,5 %) trvale ukončilo studii, 5,6 % kvůli nežádoucímu účinku, nejčastěji renální dysfunkce (1,7 %), hyperkalemie (1,7 %) a hypotenze (1,4 %). Během "run-in" periody s přípravkem Neparvis 10,4 % pacientů trvale ukončilo studii, 5,9 % kvůli nežádoucímu účinku, nejčastěji renální dysfunkce (1,8 %), hypotenze (1,7 %) a hyperkalemie (1,3 %). Kvůli ukončením během "run-in" periody mohou být četnosti nežádoucích účinků, jak jsou prezentovány v tabulce níže, nižší než četnosti nežádoucích účinků očekávané v klinické praxi.

Ukončení léčby kvůli nežádoucímu účinku v dvojité-zaslepeném období studie PARADIGM-HF se vyskytlo u 450 pacientů léčených přípravkem Neparvis (10,7 %) a u 516 pacientů léčených enalapilem (12,2 %).

## Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle systému orgánových tříd a dále podle četnosti, nejčastější je uveden na prvním místě, s použitím následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky řazeny v pořadí se snižující se závažností.

**Tabulka 1 Seznam nežádoucích účinků**

<b>Systém orgánových tříd</b>	<b>Preferovaný termín</b>	<b>Kategorie četností</b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Anemie	Časté
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Hypersenzitivita	Méně časté
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Hyperkalemie*	Velmi časté
	Hypokalemie	Časté
	Hypoglykemie	Časté
<b>Poruchy nervového systému</b>	Závrať	Časté
	Bolest hlavy	Časté
	Synkopa	Časté
	Posturální závrať	Méně časté
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Závrať	Časté
<b>Cévní poruchy</b>	Hypotenze*	Velmi časté
	Ortostatická hypotenze	Časté
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Kašel	Časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Průjem	Časté
	Nauzea	Časté
	Gastritida	Časté
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Svědění	Méně časté
	Vyrážka	Méně časté
	Angioedém*	Méně časté
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Porucha funkce ledvin*	Velmi časté
	Selhání ledvin (selhání ledvin, akutní selhání ledvin)	Časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Únava	Časté
	Astenie	Časté

\*Viz popis vybraných nežádoucích účinků.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Angioedém*

U pacientů léčených přípravkem Neparvis byl hlášen angioedém. Ve studii PARADIGM-HF byl angioedém hlášen u 0,5 % pacientů léčených přípravkem Neparvis, v porovnání s 0,2 % pacientů léčených enalapilem. Vyšší incidence angioedému byla pozorována u pacientů černé rasy léčených přípravkem Neparvis (2,4 %) a enalapilem (0,5 %) (viz bod 4.4).

#### *Hyperkalemie a sérový draslík*

Ve studii PARADIGM-HF byly hlášeny hyperkalemie a koncentrace sérového draslíku  $> 5,4$  mmol/l v 11,6 % a 19,7 % u pacientů léčených přípravkem Neparvis, a ve 14,0 % a 21,1 % u pacientů léčených enalapilem, v uvedeném pořadí.

#### *Krevní tlak*

Ve studii PARADIGM-HF byly hypotenze a klinicky významný nízký systolický krevní tlak ( $< 90$  mmHg a snížení z výchozí hodnoty o  $> 20$  mmHg) hlášeny v 17,6 % a 4,76 % u pacientů léčených přípravkem Neparvis v porovnání s 11,9 % a 2,67 % u pacientů léčených enalapilem,

v uvedeném pořadí.

#### *Porucha funkce ledvin*

Ve studii PARADIGM-HF byla porucha funkce ledvin hlášena v 10,1 % u pacientů léčených přípravkem Neparvis a u 11,5 % pacientů léčených enalapilem.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

S ohledem na předávkování u lidí jsou k dispozici omezená data. Jednotlivá dávka přípravku Neparvis 583 mg sakubitřilu/617 mg valsartanu a mnohočetné dávky 437 mg sakubitřilu/463 mg valsartanu (po 14 dní) byly studovány u zdravých dobrovolníků a byly dobře tolerovány.

Nejpravděpodobnější příznak předávkování je hypotenze z důvodu účinků přípravku Neparvis, které snižují krevní tlak. Je třeba poskytnout symptomatickou léčbu.

Z důvodu vysoké vazby na proteiny je nepravděpodobné, že by byl tento léčivý přípravek odstraněn hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, antagonisté angiotenzinu II, ostatní kombinace, ATC kód: C09DX04

#### Mechanismus účinku

Přípravek Neparvis představuje mechanismus účinku angiotenzin receptor neprilysinu inhibitoru prostřednictvím simultánní inhibice neprilysinu (neutrální endopeptidázy, NEP) přes LBQ657, aktivní metabolit proléčiva sakubitřilu a bloádou receptorů typu 1 (AT1) pro angiotenzin II přes valsartan. Komplementární kardiovaskulární benefity přípravku Neparvis u pacientů se srdečním selháním jsou přisuzovány vzestupu peptidů, které jsou degradovány neprilysinem, jako jsou natriuretické peptidy (NP), prostřednictvím LBQ657 a simultánní inhibicí účinků angiotenzinu II valsartanem. Natriuretické peptidy uplatňují své účinky aktivací membránově vázaných guanylyl cyklázových spojených receptorů, což vede ke zvýšeným koncentracím druhého posla cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP), které mohou vést k vazodilataci, natriuréze a diuréze, zvyšuje se rychlost glomerulární filtrace a průtok krve ledvinami, k inhibici uvolnění reninu a aldosteronu, snížení aktivace sympatiku a anti-hypertrofickým a anti-fibrotickým účinkům.

Valsartan inhibuje škodlivé kardiovaskulární a renální účinky angiotenzinu II selektivní bloádou AT1 receptoru a také inhibuje uvolnění aldosteronu závislé na angiotenzinu II. To předchází trvalé aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému, která by mohla vést k vazokonstrikci, renální retenci sodíku a tekutin, aktivaci buněčného růstu a proliferace a následně k maladaptivní kardiovaskulární přestavbě.

#### Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky přípravku Neparvis byly hodnoceny po podání jednotlivé a mnohočetných dávek zdravým subjektům a pacientům se srdečním selháním a jsou konzistentní se simultánní inhibicí neprilysinu a bloádou RAAS. V 7-denní studii kontrolované valsartanem u pacientů se sníženou

ejekční frakcí (HFrEF) vedlo podávání přípravku Neparvis k počátečnímu zvýšení natriurézy, ke zvýšenému cGMP v moči a ke sníženým plazmatickým hladinám mid-regionálního pro-atriálního natriuretického peptidu (MR-proANP) a N-terminálního pro-hormonu mozkového natriuretického peptidu (NT-proBNP) v porovnání s valsartanem. V 21-denní studii u pacientů s HFrEF přípravek Neparvis významně zvyšoval ANP a cGMP v moči a cGMP v plazmě a snižoval plazmatický NT-proBNP, aldosteron a endotelin-1 v porovnání s výchozím stavem. Receptor AT1 byl také blokován, což bylo prokázáno zvýšenou plazmatickou aktivitou reninu a plazmatickými koncentracemi reninu. Ve studii PARADIGM-HF snižoval přípravek Neparvis plazmatický NT-proBNP a zvyšoval plazmatický BNP a cGMP v moči v porovnání s enalapilem. BNP není vhodný biomarker srdečního selhání u pacientů léčených přípravkem Neparvis, protože BNP je substrátem neprilysinu (viz bod 4.4). NT-proBNP není substrátem neprilysinu, a proto je vhodnějším biomarkerem.

V podrobné QTc klinické studii u zdravých subjektů mužského pohlaví neměly jednotlivé dávky přípravku Neparvis 194 mg sakubitřilu/206 mg valsartanu a 583 mg sakubitřilu/617 mg valsartanu žádný účinek na srdeční repolarizaci.

Neprilysin je jeden z mnoha enzymů zapojený do odstranění amyloidu- $\beta$  ( $A\beta$ ) z mozku a cerebrospinálního moku (CSF). Podání přípravku Neparvis 194 mg sakubitřilu/206 mg valsartanu jednou denně po dobu dvou týdnů zdravým subjektům bylo spojeno se zvýšením  $A\beta$ 1-38 v cerebrospinálním moku v porovnání s placebem, nevyskytly se žádné změny v koncentracích  $A\beta$ 1-40 a 1-42 v cerebrospinálním moku. Klinický význam tohoto nálezu není jasný (viz bod 5.3).

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Síly 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg a 97 mg/103 mg jsou uváděny v některých publikacích jako 50, 100 nebo 200 mg.

#### *PARADIGM-HF*

PARADIGM-HF byla mezinárodní, randomizovaná, dvojitě-zaslepená studie s 8442 pacienty, která srovnávala přípravek Neparvis s enalapilem, oba přípravky byly podávány dospělým pacientům s chronickým srdečním selháním třídy NYHA II-IV a sníženou ejekční frakcí (ejekční frakce levé komory [LVEF]  $\leq 40$  %, upravená později na  $\leq 35$  %) k další léčbě srdečního selhání. Primární cíl byl složený z kardiovaskulárního (CV) úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání (HF). Pacienti s STK  $< 100$  mmHg, závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a závažnou poruchou funkce jater byli vyloučeni při screeningu, a proto nebyli prospektivně studováni.

Před účastí ve studii byli pacienti dobře léčeni standardní léčbou, která zahrnovala ACE inhibitory/ARBs ( $> 99$  %), beta-blokátory (94 %), antagonisty mineralokortikoidních receptorů (58 %) a diuretika (82 %). Medián délky následného sledování byl 27 měsíců a pacienti byli léčeni až 4,3 roku.

U pacientů bylo požadováno ukončení jejich současné léčby ACE inhibitorem nebo ARB a vstup do následné jednoduše-zaslepené run-in periody, během které dostávali léčbu enalapilem 10 mg dvakrát denně, následovaný jednoduše-zaslepenou léčbou přípravkem Neparvis 100 mg dvakrát denně, která se zvyšovala na 200 mg dvakrát denně (viz bod 4.8 pro ukončení podávání během této periody). Poté byli randomizováni do dvojitě-zaslepené periody studie, během které dostávali buď přípravek Neparvis 200 mg nebo enalapril 10 mg dvakrát denně [Neparvis (n = 4209), enalapril (n = 4233)].

Průměrný věk studované populace byl 64 let a 19 % bylo ve věku 75 let nebo více. Při randomizaci bylo 70 % pacientů třídy NYHA II, 24 % bylo třídy III a 0,7 % bylo třídy IV. Průměrná LVEF byla 29 % a bylo zde 963 (11,4 %) pacientů s výchozí LVEF  $> 35$  % a  $\leq 40$  %.

Ve skupině s podáváním přípravku Neparvis zůstalo 76 % pacientů na cílové dávce 200 mg dvakrát denně na konci studie (průměrná denní dávka 375 mg). Ve skupině s enalapilem zůstalo 75 % pacientů na cílové dávce 10 mg dvakrát denně na konci studie (střední denní dávka 18,9 mg).

Přípravek Neparvis byl superiorní nad enalaprilem, přičemž redukoval riziko kardiovaskulárních úmrtí nebo hospitalizací pro srdeční selhání na 21,8 % v porovnání s 26,5 % pro pacienty léčené enalaprilem. Snížení absolutního rizika bylo 4,7 % pro kombinovaný cíl kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání, 3,1 % pro kardiovaskulární úmrtí samotné a 2,8 % pro první samotnou hospitalizaci pro srdeční selhání. Snížení relativního rizika bylo 20 % proti enalaprilu (viz Tabulka 2). Tento účinek byl pozorován časně a přetrvával během trvání studie (viz Obrázek 1). Obě komponenty přispěly k redukcí rizika. Náhlá úmrtí zahrnovala přes 45 % kardiovaskulárních úmrtí a byla redukována o 20 % u pacientů léčených přípravkem Neparvis v porovnání s pacienty léčenými enalaprilem (HR 0,80; p = 0,0082). Selhání srdce jako pumpy zahrnovalo přes 26 % kardiovaskulárních úmrtí a bylo redukováno o 21 % u pacientů léčených přípravkem Neparvis v porovnání s pacienty léčenými enalaprilem (HR 0,79; p = 0,0338).

Toto snížení rizika bylo konzistentně pozorováno napříč podskupinami včetně: pohlaví, věku, rasy, geografické polohy, třídy NYHA (II/III), ejekční frakce, funkce ledvin, diabetu nebo hypertenze v anamnéze, předchozí léčby srdečního selhání a fibrilace síní.

Přípravek Neparvis zlepšil přežití s významným snížením celkové mortality o 2,8 % (Neparvis 17 %, enalapril 19,8 %). Relativní snížení rizika bylo 16 % v porovnání s enalaprilem (viz Tabulka 2).

**Tabulka 2 Účinky léčby na primární cílový složený endpoint, jeho složky a celkovou mortalitu přes medián sledování (follow-up) 27 měsíců**

	<b>Neparvis</b> N = 4187 <sup>#</sup> n (%)	<b>Enalapril</b> N = 4212 <sup>#</sup> n (%)	<b>Hazard ratio</b> (95 % CI)	<b>Redukce</b> <b>relativního</b> <b>rizika</b>	<b>p-hodnota</b> ***
Primární složený cílový endpoint úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20 %	0,0000002
<b>Jednotlivé složky primárního složeného cílového endpointu</b>					
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20 %	0,00004
První hospitalizace pro srdeční selhání	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21 %	0,00004
<b>Sekundární cílový endpoint</b>					
Celková mortalita	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16 %	0,0005

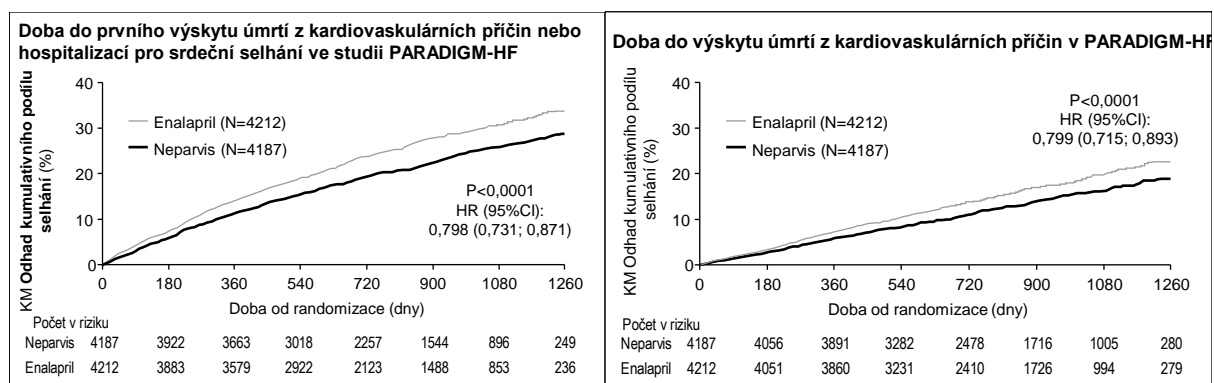
\*Primární cílový endpoint byl definován jako doba do první příhody úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání.

\*\*Úmrtí z kardiovaskulárních příčin zahrnuje všechny pacienty, kteří zemřeli k určitému datu bez ohledu na předchozí hospitalizaci.

\*\*\*Jednostranná p-hodnota

<sup>#</sup> Úplný analytický soubor

**Obrázek 1 Kaplan-Meierova křivka pro primární složený cílový endpoint a složku úmrtí z kardiovaskulárních příčin**



### TITRATION

TITRATION byla 12-týdenní studie bezpečnosti a snášenlivosti u 538 pacientů s chronickým srdečním selháním (třída NYHA II–IV) a systolickou dysfunkcí (ejekční frakce levé komory  $\leq 35\%$ ), kteří před vstupem do studie neužívali ACE inhibitory nebo léčbu ARB, nebo užívali různé dávky ACE inhibitorů nebo ARB. Pacienti dostali zahajovací dávku přípravku Neparvis 50 mg dvakrát denně a byli titrováni na 100 mg dvakrát denně, poté na cílovou dávku 200 mg dvakrát denně, buď ve 3-týdenním nebo 6-týdenním režimu.

Větší počet pacientů, kteří dříve nedostávali ACE inhibitor nebo léčbu ARB nebo byli léčeni nízkými dávkami (ekvivalentní k  $<10$  mg enalaprilu/den) byl schopen dosáhnout a udržet si dávku přípravku Neparvis 200 mg, když byla titrována směrem nahoru po dobu 6 týdnů (84,8 %) nebo 3 týdnů (73,6 %). Celkově dosáhlo a udrželo si cílovou dávku přípravku Neparvis 200 mg dvakrát denně 76 % pacientů bez jakéhokoli přerušení dávkování nebo titrace směrem dolů po dobu 12 týdnů.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Neparvis u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě srdečního selhání (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Valsartan obsažený v přípravku Neparvis je více biologicky dostupný než valsartan v jiných lékových formách tablet na trhu; 26 mg, 51 mg a 103 mg valsartanu v přípravku Neparvis je ekvivalentní k 40 mg, 80 mg a 160 mg valsartanu v jiných lékových formách tablet na trhu, v tomto pořadí.

### Absorpce

Po perorálním podání se přípravek Neparvis disociuje na valsartan a proléčivo sakubitřil. Sakubitřil je dále metabolizován na aktivní metabolit LBQ657. Tyto dosahují vrcholových plazmatických koncentrací za 2 hodiny, 1 hodinu a 2 hodiny, v tomto pořadí. Perorální absolutní biologická dostupnost sakubitřilu a valsartanu se odhaduje na více než 60 % (sakubitřil) a 23 % (valsartan).

Po dvoudenním podávání přípravku Neparvis je dosaženo ustáleného stavu hladin sakubitřilu, LBQ657 a valsartanu do tří dnů. V ustáleném stavu se sakubitřil a valsartan významně nekumulují, zatímco LBQ657 se kumuluje 1,6-násobně. Podání s jídlem nemělo klinicky významný vliv na systémové expozice sakubitřilu, LBQ657 a valsartanu. Přípravek Neparvis může být podáván s jídlem nebo bez jídla.

## Distribuce

Sakubitril, LBQ657 a valsartan jsou vysoce vázány na plazmatické proteiny (94-97 %). Na základě srovnání expozic v plazmě a cerebrospinálním moku prochází LBQ657 hematoencefalickou bariérou v omezeném množství (0,28 %). Průměrný zdánlivý objem distribuce valsartanu a sakubitrilu byl 75 litrů až 103 litrů, v uvedeném pořadí.

## Biotransformace

Sakubitril je rychle konvertován karboxylesterázami 1b a 1c na LBQ657, LBQ657 není dále ve významném rozsahu metabolizován. Valsartan je metabolizován minimálně, protože pouze asi 20 % dávky je přeměňováno na metabolity. V plazmě byl identifikován metabolit hydroxylylu valsartanu v nízkých koncentracích (<10 %).

Protože metabolismus sakubitrilu a valsartanu, zprostředkovaný enzymem cytochromu CYP450 je minimální, neočekává se, že by současné podávání s léčivými přípravky, které ovlivňují enzymy cytochromu CYP450 ovlivňovalo farmakokinetiku.

## Eliminace

Po perorálním podání je 52-68 % sakubitrilu (primárně jako LBQ657) a přibližně 13 % valsartanu a jeho metabolitů vylučováno v moči, 37-48 % sakubitrilu (primárně jako LBQ657) a 86 % valsartanu a jeho metabolitů je vylučováno ve stolici.

Sakubitril, LBQ657 a valsartan jsou vylučovány z plazmy s průměrným poločasem eliminace ( $T_{1/2}$ ) přibližně 1,43 hodin (sakubitril), 11,48 hodin (LBQ657) a 9,90 hodin (valsartan).

## Linearita/nelinearita

Farmakokinetiky sakubitrilu, LBQ657 a valsartanu byly přibližně lineární při testovaném rozmezí dávek přípravku Neparvis 24 mg sakubitrilu/26 mg valsartanu až 97 mg sakubitrilu/103 mg valsartanu.

## Zvláštní populace

### *Starší pacienti*

Expozice LBQ657 a valsartanu jsou zvýšeny u subjektů starších 65 let věku o 42 % (LBQ657) a 30 % (valsartan) v porovnání s mladšími subjekty.

### *Porucha funkce ledvin*

Byl pozorován vzájemný vztah mezi funkcí ledvin a systémovou expozicí k LBQ657 u pacientů s mírnou až těžkou poruchou funkce ledvin. Expozice LBQ657 u pacientů se středně těžkou (30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ≤ eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a těžkou poruchou funkce ledvin (15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ≤ eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) byla 1,4-krát a 2,2-krát vyšší v porovnání s pacienty s lehkou poruchou funkce ledvin (60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ≤ eGFR <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), největší skupinou pacientů zařazených v PARADIGM-HF). Expozice valsartanu byla podobná u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání s pacienty s lehkou poruchou funkce ledvin. Nebyly provedeny žádné studie u pacientů podstupujících dialýzu. LBQ657 a valsartan jsou ale vysoce vázané na plazmatické proteiny, a proto je nepravděpodobné, že by byly účinně odstraněny dialýzou.

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater se expozice sakubitrilu zvýšila 1,5- a 3,4-násobně, expozice LBQ657 se zvýšila 1,5- a 1,9-násobně a expozice valsartanu se zvýšila 1,2-násobně a 2,1-násobně, v uvedeném pořadí v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty. Avšak u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater se expozice volných koncentrací LBQ657 zvýšily o 1,47- a 3,08-násobek, v uvedeném pořadí, a expozice volných koncentrací valsartanu se zvýšily o 1,09-násobek a 2,20-násobek, v uvedeném pořadí, v porovnání se zdravými

subjekty. Přípravek Neparvis nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, biliární cirkózou nebo cholestázou (viz body 4.3 a 4.4).

#### *Vliv pohlaví*

Farmakokinetiky přípravku Neparvis (sakubitril, LBQ657 a valsartan) jsou podobné mezi subjekty mužského a ženského pohlaví.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje (včetně studií s komponentami sakubitril a valsartan a/nebo přípravkem Neparvis) získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a fertility neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

#### Fertilita, reprodukce a vývoj

Léčba přípravkem Neparvis během organogeneze měla za následek zvýšenou embryofetální letalitu u potkanů v dávkách  $\geq 49$  mg sakubitrilu/51 mg valsartanu/kg/den ( $\leq 0,72$ -násobek maximální doporučené dávky pro člověka [MRHD] na základě AUC) a u králíků v dávkách  $\geq 4,9$  mg sakubitrilu/5,1 mg valsartanu/kg/den (2-násobek MRHD na základě AUC valsartanu a 0,03-násobek MRHD na základě AUC LBQ657). Přípravek je teratogenní na základě nízkého výskytu fetálního hydrocefalu (spojeného s dávkami toxickými pro matku), který byl pozorován u králíků při dávce přípravku Neparvis  $\geq 4,9$  mg sakubitrilu/5,1 mg valsartanu/kg/den. Kardiovaskulární abnormality (hlavně kardiomegalie) byly pozorovány u plodů králíků při dávce netoxické pro matku (1,46 mg sakubitrilu/1,54 mg valsartanu/kg/den). Mírné zvýšení u dvou fetálních skeletálních změn (deformace části kosti hrudní před srůstem, oboustranná osifikace části kosti hrudní před srůstem) bylo pozorováno u králíků při dávce přípravku Neparvis 4,9 mg sakubitrilu/5,1 mg valsartanu/kg/den. Nežádoucí embryofetální účinky přípravku Neparvis jsou připisovány antagonistické aktivitě na receptory pro angiotenzin (viz bod 4.6).

Léčba sakubitrilem během organogeneze vedla k embryo-fetální letalitě a embryo-fetální toxicitě (snížená fetální tělesná hmotnost a malformace skeletu) u králíků v dávkách spojených s mateřskou toxicitou (500 mg/kg/den; 5,7-násobek MRHD na základě AUC LBQ657). Při dávkách  $> 50$  mg/kg/den bylo pozorováno mírné celkové zpoždění v osifikaci. Tento nálezn se nepovažuje za nepříznivý. Nebyl pozorován žádný důkaz embryo-fetální toxicity ani teratogenity u potkanů léčených sakubitrilem. Embryo-fetální nepozorovaná úroveň nežádoucích účinků (NOAEL) pro sakubitril byla alespoň 750 mg/kg/den u potkanů a 200 mg/kg/den u králíků (2,2-násobek MRHD na základě AUC LBQ657).

Prenatální a postnatální vývojové studie u potkanů prováděné se sakubitrilem ve vysokých dávkách až do 750 mg/kg/den (2,2-násobek MRHD na základě AUC) a s valsartanem v dávkách až do 600 mg/kg/den (0,86-násobek MRHD na základě AUC) ukazují, že léčba přípravkem Neparvis během organogeneze, gestace a laktace může ovlivnit vývoj a přežití plodu.

#### Ostatní preklinické nálezy

##### *Neparvis*

Účinky přípravku Neparvis na koncentrace amyloidu- $\beta$  v mozkomíšním moku a mozkové tkáni byly hodnoceny u mladých makaků (2-4 roky), léčených přípravkem Neparvis (24 mg sakubitrilu/26 mg valsartanu/kg/den) po dobu dvou týdnů. V této studii byla clearance amyloidu- $\beta$  v mozkomíšním moku u makaků redukována, byly zvýšené hladiny A $\beta$ 1-40, 1-42 a 1-38 v mozkomíšním moku, nevyskytlo se odpovídající zvýšení hladin amyloidu- $\beta$  v mozku. Zvýšení A $\beta$ 1-40 a 1-42 v mozkomíšním moku nebyla pozorována ve dvoutýdenní studii u lidí – zdravých dobrovolníků (viz bod 5.1). Dodatečně v toxikologické studii u makaků léčených přípravkem Neparvis v dávkách 146 mg sakubitrilu/154 mg valsartanu/kg/den po dobu 39 týdnů nebyl důkaz přítomnosti amyloidových plaků v mozku. V této studii však nebyl obsah amyloidu měřen kvantitativně.



### *Sakubitril*

U nedospělých potkanů léčených sakubitrilem (postnatální dny 7 až 70) se objevilo snížení vývoje kostní masy a prodloužení kostí odpovídající věku. Studie u dospělých potkanů ukázala pouze minimální přechodný inhibiční vliv na kostní minerální densitu, ale ne na žádné jiné parametry týkající se kostního růstu, naznačující žádný relevantní vliv sakubitrilu na kosti u dospělé pacientské populace za normálních podmínek. Ačkoli mírný přechodný zásah sakubitrilu do časně fáze hojení fraktury u dospělých nemůže být vyloučen.

### *Valsartan*

U nedospělých potkanů léčených valsartanem (postnatální dny 7 až 70) vedly dávky tak nízké jako 1 mg/kg/den k trvalým nevratným změnám ledvin sestávajícím z tubulární nefropatie (občas doprovázené tubulární epiteliální nekrózou) a dilatace pánvičky. Tyto změny ledvin reprezentují očekávaný nadsazený farmakologický účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátorů typu 1 pro angiotenzin II; tyto účinky jsou pozorovány, pokud jsou potkani léčeni během prvních 13 dní života. Tato perioda se shoduje s 36 týdny gestace u člověka, což by mohlo být příležitostně prodlouženo na 44 týdnů po početí u člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza  
Částečně substituovaná hyprolóza  
Krospovidon typ A  
Magnesium-stearát  
Mastek  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

#### Potah tablety

##### *Neparvis 24 mg/26 mg potahované tablety*

Hypromelosa 2910/3  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 4000  
Mastek  
Červený oxid železitý (E172)  
Černý oxid železitý (E172)

##### *Neparvis 49 mg/51 mg potahované tablety*

Hypromelosa 2910/3  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 4000  
Mastek  
Červený oxid železitý (E172)  
Žlutý oxid železitý (E172)

##### *Neparvis 97 mg/103 mg potahované tablety*

Hypromelosa 2910/3  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 4000  
Mastek  
Červený oxid železitý (E172)  
Černý oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC/Al blistry. Jeden blister obsahuje buď 10 nebo 14 potahovaných tablet.

Neparvis 24 mg/26 mg potahované tablety

Velikosti balení: 14, 20, 28 nebo 56 potahovaných tablet a multipackly obsahující 196 (7x28) potahovaných tablet.

Neparvis 49 mg/51 mg potahované tablety

Velikosti balení: 14, 20, 28 nebo 56 potahovaných tablet a multipackly obsahující 168(3x56) nebo 196 (7x28) potahovaných tablet.

Neparvis 97 mg/103 mg potahované tablety

Velikosti balení: 14, 20, 28 nebo 56 potahovaných tablet a multipackly obsahující 168 (3x56) nebo 196 (7x28) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

### Neparvis 24 mg/26 mg potahované tablety

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

### Neparvis 49 mg/51 mg potahované tablety

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

### Neparvis 97 mg/103 mg potahované tablety

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

26. května 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norimberk  
Německo

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

<b>Podmínky pro rozhodnutí o registraci</b>	<b>Termín splnění</b>																																				
Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byly výrobní postupy léčivých látek, které jsou používány pro výrobu léčivých přípravků, přezkoumány s ohledem na možné riziko vzniku N-nitrosaminů a v případě potřeby změněny za účelem snížení kontaminace nitrosaminy na minimum.	Do dvou měsíců od rozhodnutí Komise																																				
Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby pro šarže léčivých látek, které byly použity při výrobě léčivých přípravků, byly zavedeny kontrolní strategie pro všechny N-nitrosaminy.	V okamžiku přijetí rozhodnutí Komise																																				
<p>V případě N-nitrosodimethylaminu (NDMA) a N-nitrosodiethylaminu (NDEA) musí držitel rozhodnutí o registraci pro danou léčivou látku zavést tato konkrétní opatření:</p> <p>1) Pro přechodné dvouleté období by měly být zavedeny tyto mezní hodnoty pro NDMA a NDEA:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Léčivá látka*</th> <th>Maximální denní dávka (v mg)</th> <th>NDEA Mezní hodnota v ng/den</th> <th>NDEA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce</th> <th>NDMA Mezní hodnota v ng/den</th> <th>NDMA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valsartan</td> <td>320</td> <td>26,5</td> <td>0,082</td> <td>96,0</td> <td>0,300</td> </tr> <tr> <td>Losartan</td> <td>150</td> <td>26,5</td> <td>0,177</td> <td>96,0</td> <td>0,640</td> </tr> <tr> <td>Olmesartan</td> <td>40</td> <td>26,5</td> <td>0,663</td> <td>96,0</td> <td>2,400</td> </tr> <tr> <td>Irbesartan</td> <td>300</td> <td>26,5</td> <td>0,088</td> <td>96,0</td> <td>0,320</td> </tr> <tr> <td>Kandesartan</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Tyto mezní hodnoty se nevztahují na šarže, u nichž byl zjištěn současný výskyt více než jednoho z uvedených N-nitrosaminů; takové šarže by měly být zamítnuty.</p> <p>2) Po uplynutí dvouletého přechodného období by měla být zavedena maximální mezní hodnota pro NDMA a NDEA 0,03 ppm.</p>	Léčivá látka*	Maximální denní dávka (v mg)	NDEA Mezní hodnota v ng/den	NDEA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce	NDMA Mezní hodnota v ng/den	NDMA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce	Valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300	Losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640	Olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400	Irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320	Kandesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000	<p>V okamžiku přijetí rozhodnutí Komise</p> <p>Do dvou měsíců od rozhodnutí Komise</p>
Léčivá látka*	Maximální denní dávka (v mg)	NDEA Mezní hodnota v ng/den	NDEA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce	NDMA Mezní hodnota v ng/den	NDMA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce																																
Valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300																																
Losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640																																
Olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400																																
Irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320																																
Kandesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNĚJŠÍ OBAL JEDNOTLIVÉHO BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neparvis 24 mg/26 mg potahované tablety  
sacubitrilum/valsartanum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna 24 mg/26 mg tableta obsahuje sacubitrilum 24,3 mg a valsartanum 25,7 mg (jako komplexu sodné soli sakubitril-valsartan).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

14 potahovaných tablet  
20 potahovaných tablet  
28 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1103/001	28 potahovaných tablet
EU/1/16/1103/008	14 potahovaných tablet
EU/1/16/1103/009	20 potahovaných tablet
EU/1/16/1103/010	56 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Neparvis 24 mg/26 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL MULTIPACKU (VČETNĚ BLUE BOXU)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neparvis 24 mg/26 mg potahované tablety  
sacubitrilum/valsartanum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 24 mg/26 mg tableta obsahuje sacubitrilum 24,3 mg a valsartanum 25,7 mg (jako komplexu sodné soli sakubitril-valsartan).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Multipack: 196 (7 balení po 28) potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1103/017      196 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Neparvis 24 mg/26 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD - DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### PROSTŘEDNÍ OBAL MULTIPACKU (BEZ BLUE BOXU)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neparvis 24 mg/26 mg potahované tablety  
sacubitrilum/valsartanum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 24 mg/26 mg tableta obsahuje sacubitrilum 24,3 mg a valsartanum 25,7 mg (jako komplexu sodné soli sakubitril-valsartan).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 potahovaných tablet. Součást multipacku. Neprodává se samostatně.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1103/017      196 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Neparvis 24 mg/26 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neparvis 24 mg/26 mg tablety  
sacubitrilum/valsartanum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNĚJŠÍ OBAL JEDNOTLIVÉHO BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neparvis 49 mg/51 mg potahované tablety  
sacubitrilum/valsartanum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna 49 mg/51 mg tableta obsahuje sacubitrilum 48,6 mg a valsartanum 51,4 mg (jako komplexu sodné soli sakubitril-valsartan).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

14 potahovaných tablet  
20 potahovaných tablet  
28 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1103/002	28 potahovaných tablet
EU/1/16/1103/003	56 potahovaných tablet
EU/1/16/1103/011	14 potahovaných tablet
EU/1/16/1103/012	20 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Neparvis 49 mg/51 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL MULTIPACKU (VČETNĚ BLUE BOXU)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neparvis 49 mg/51 mg potahované tablety  
sacubitrilum/valsartanum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 49 mg/51 mg tableta obsahuje sacubitrilum 48,6 mg a valsartanum 51,4 mg (jako komplexu sodné soli sakubitril-valsartan).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Multipack: 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet

Multipack: 196 (7 balení po 28) potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1103/004	168 potahovaných tablet
EU/1/16/1103/013	196 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Neparvis 49 mg/51 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### PROSTŘEDNÍ OBAL MULTIPACKU (BEZ BLUE BOXU)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neparvis 49 mg/51 mg potahované tablety  
sacubitrilum/valsartanum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 49 mg/51 mg tableta obsahuje sacubitrilum 48,6 mg a valsartanum 51,4 mg (jako komplexu sodné soli sakubitril-valsartan).

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 potahovaných tablet. Součást multipacku. Neprodává se samostatně.  
56 potahovaných tablet. Součást multipacku. Neprodává se samostatně.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1103/004	168 potahovaných tablet
EU/1/16/1103/013	196 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Neparvis 49 mg/51 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neparvis 49 mg/51 mg tablety  
sacubitrilum/valsartanum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL JEDNOTLIVÉHO BALENÍ

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neparvis 97 mg/103 mg potahované tablety  
sacubitrilum/valsartanum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 97 mg/103 mg tableta obsahuje sacubitrilum 97,2 mg a valsartanum 102,8 mg (jako komplexu sodné soli sakubitril-valsartan).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 film-coated tablets  
20 film-coated tablets  
28 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1103/005	28 potahovaných tablet
EU/1/16/1103/006	56 potahovaných tablet
EU/1/16/1103/014	14 potahovaných tablet
EU/1/16/1103/015	20 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Neparvis 97 mg/103 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL MULTIPACKU (VČETNĚ BLUE BOXU)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neparvis 97 mg/103 mg potahované tablety  
sacubitrilum/valsartanum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 97 mg/103 mg tableta obsahuje sacubitrilum 97,2 mg a valsartanum 102,8 mg (jako komplexu sodné soli sakubitril-valsartan).

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Multipack: 168 (3 balení po 56) potahovaných tablet

Multipack: 196 (7 balení po 28) potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1103/007      168 potahovaných tablet  
EU/1/16/1103/016      196 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Neparvis 97 mg/103 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### PROSTŘEDNÍ OBAL MULTIPACKU (BEZ BLUE BOXU)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neparvis 97 mg/103 mg potahované tablety  
sacubitrilum/valsartanum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 97 mg/103 mg tableta obsahuje sacubitrilum 97,2 mg a valsartanum 102,8 mg (jako komplexu sodné soli sakubitril-valsartan).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 potahovaných tablet. Součást multipacku. Neprodává se samostatně.  
56 potahovaných tablet. Součást multipacku. Neprodává se samostatně.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1103/007	168 potahovaných tablet
EU/1/16/1103/016	196 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Neparvis 97 mg/103 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neparvis 97 mg/103 mg tablety  
sacubitrilum/valsartanum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

**Neparvis 24 mg/26 mg potahované tablety**  
**Neparvis 49 mg/51 mg potahované tablety**  
**Neparvis 97 mg/103 mg potahované tablety**  
sacubitrilum/valsartanum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

### **Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Neparvis a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Neparvis užívat
3. Jak se Neparvis užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Neparvis uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Neparvis a k čemu se používá**

Neparvis je lék známý jako inhibitor angiotenzinového receptoru a neprilysinu. Rozkládá se na dvě léčivé látky, sakubitril a valsartan.

Neparvis se používá k léčbě dlouhodobého typu srdečního selhání u dospělých.

Tento typ srdečního selhání se objevuje, když je srdce oslabené a nemůže pumpovat dostatek krve do plic a do zbytku těla. Nejčastější příznaky srdečního selhání jsou dušnost, vyčerpanost, únava a otoky kotníků.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Neparvis užívat**

##### **Neužívejte Neparvis:**

- jestliže jste alergický(á) na sakubitril, valsartan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si myslíte, že můžete být alergický(á) na kteroukoli složku tohoto přípravku, sdělte to svému lékaři předtím, než začnete přípravek Neparvis užívat.
- pokud užíváte jiný typ léku zvaný inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE inhibitor) (například enalapril, lisinopril nebo ramipril). ACE inhibitory se užívají k léčbě vysokého krevního tlaku nebo srdečního selhání. Pokud jste užil(a) ACE inhibitor, počkejte 36 hodin po užití poslední dávky, než začnete užívat přípravek Neparvis (viz „Další léčivé přípravky a Neparvis“).
- pokud se u Vás nebo u člena Vaší rodiny v minulosti objevila reakce zvaná angioedém (otok obličeje, rtů, jazyka a/nebo hrtanu, potíže s dýcháním), když jste užil(a) ACE inhibitor nebo blokátor receptoru angiotenzinu (ARB) (jako je valsartan, telmisartan nebo irbesartan).

- pokud máte cukrovku nebo trpíte poruchou funkce ledvin a jste v současné době léčeni lékem, který snižuje krevní tlak obsahujícím aliskiren (viz „Další léčivé přípravky a Neparvis“).
- pokud trpíte závažným onemocněním jater.
- pokud jste těhotná více než 3 měsíce (rovněž je lepší se vyhnout tomuto léku v časném těhotenství, viz „Těhotenství a kojení“).

**Pokud se Vás jakákoliv z výše uvedených informací týká, neužívejte přípravek Neparvis a poraďte se se svým lékařem.**

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Neparvis se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou

- pokud jste v současné době léčeni(a) blokátorem receptoru angiotenzinu (ARB) nebo aliskirenem (viz „Neužívejte Neparvis“).
- pokud se u Vás někdy v minulosti objevil angioedém (viz „Neužívejte Neparvis“ a bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- pokud máte nízký krevní tlak nebo užíváte jiné léčivé přípravky, které snižují krevní tlak (například močopudný lék) nebo trpíte zvracením nebo průjmem, zvláště pokud je Vám 65 let a více nebo pokud máte onemocnění ledvin a nízký krevní tlak.
- pokud máte těžké onemocnění ledvin.
- pokud trpíte dehydratací.
- pokud máte zúženou ledvinnou tepnu.
- pokud máte onemocnění jater.

Váš lékař může během léčby přípravkem Neparvis v pravidelných intervalech kontrolovat množství draslíku ve Vaší krvi.

**Pokud se Vás jakákoliv z výše uvedených informací týká, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou předtím, než začnete užívat přípravek Neparvis.**

### **Děti a dospívající**

Tento léčivý přípravek není určen pro užití u dětí (ve věku do 18 let). Je to z toho důvodu, že nebyl studován u této věkové skupiny.

### **Další léčivé přípravky a Neparvis**

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Může být nutné změnit dávku, přijmout jiná opatření nebo dokonce přestat užívat některý z těchto léků. Je to zvláště důležité u následujících léků:

- ACE inhibitory. Neužívejte přípravek Neparvis s ACE inhibitory. Pokud jste užil(a) ACE inhibitor, počkejte 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru předtím, než začnete užívat přípravek Neparvis (viz „Neužívejte Neparvis“). Pokud přestanete užívat přípravek Neparvis, počkejte 36 hodin po užití poslední dávky přípravku Neparvis předtím, než začnete užívat ACE inhibitor.
- jiné léky užívané k léčbě srdečního selhání nebo ke snížení krevního tlaku, jako jsou blokátory receptoru angiotenzinu nebo aliskiren (viz „Neužívejte Neparvis“).
- některé léky známé jako statiny, které se užívají ke snížení vysokých hladin cholesterolu (například atorvastatin).
- sildenafil, lék užívaný k léčbě poruch erekce nebo plicní hypertenze.
- léky, které zvyšují množství draslíku v krvi. Tyto zahrnují doplňky draslíku, náhrady solí obsahující draslík, draslík šetřící léky a heparin.
- léky proti bolesti zvané nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) nebo selektivní inhibitory cyklooxygenázy-2 (Cox-2 inhibitory). Když zahajujete nebo upravujete léčbu a užíváte některý z těchto léků, Váš lékař může chtít překontrolovat funkci Vašich ledvin (viz „Upozornění a opatření“).
- lithium, lék užívaný k léčbě některých typů psychiatrických onemocnění.
- furosemid, lék patřící k typům léčiv známých jako diuretika (léky na odvodnění), které se užívají k produkci zvýšeného množství moči.
- nitroglycerin, lék užívaný k léčbě anginy pectoris.



- některé typy antibiotik (ze skupiny rifamycinu), cyklosporin (používaný v prevenci odmítnutí transplantovaných orgánů) nebo antivirotika jako je ritonavir (užívaný k léčbě HIV/AIDS).
- metformin, lék užívaný k léčbě diabetu.

**Pokud se Vás jakákoliv z výše uvedených informací týká, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem předtím, než začnete užívat přípravek Neparvis.**

## **Těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Svému lékaři musíte sdělit, pokud si myslíte, že jste (nebo byste mohla být) těhotná. Váš lékař Vám obvykle poradí, abyste přestala užívat tento lék předtím, než otěhotníte nebo jakmile se dozvíte, že jste těhotná, a doporučí Vám užívat jiný lék namísto přípravku Neparvis. Tento lék se nedoporučuje užívat v časném těhotenství a nesmí být užíván, pokud jste těhotná více než 3 měsíce, protože může způsobit závažné poškození Vašeho dítěte, pokud se užívá po třetím měsíci těhotenství.

### Kojení

Neparvis se nedoporučuje u matek v době kojení. Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo plánujete kojit.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Předtím, než budete řídit automobil, používat nástroje nebo obsluhovat stroje, nebo provádět aktivity, které vyžadují pozornost, ujistěte se, že víte, jak Vás přípravek Neparvis ovlivňuje. Pokud při užívání tohoto léku trpíte závratí nebo velkou únavou, neřídte motorové vozidlo, nejezděte na kole ani nepracujte se žádnými nástroji nebo neobsluhujte stroje.

## **3. Jak se Neparvis užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvykle začnete užívat 24 mg/26 mg nebo 49 mg/51 mg dvakrát denně (jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer). Váš lékař rozhodne o přesné zahajovací dávce na základě léků, které jste užíval(a) předtím. Váš lékař poté dávku upraví na pro Vás neoptimálnější dávku v závislosti na tom, jak odpovídáte na léčbu.

Obvyklá doporučená cílová dávka je 97 mg/103 mg dvakrát denně (jedna tableta ráno a jedna tableta večer).

U pacientů užívajících přípravek Neparvis se může objevit nízký krevní tlak (závrať, omámení), vysoká hladina draslíku v krvi (která by byla detekována, pokud by Váš lékař provedl krevní test) nebo zhoršená funkce ledvin. Pokud k tomu dojde, Váš lékař může snížit dávku jakéhokoliv jiného léku, který užíváte, dočasně snížit dávku přípravku Neparvis nebo úplně vysadit léčbu přípravkem Neparvis.

Tabletu zapijte sklenicí vody. Přípravek Neparvis můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Neparvis, než jste měl(a)**

Pokud jste náhodně užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Neparvis nebo pokud někdo jiný užil Vaše tablety, ihned kontaktujte svého lékaře. Pokud pocítíte silnou závrať a/nebo mdlobu, informujte svého lékaře tak rychle, jak je to možné a lehněte si.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Neparvis**

Tento lék je vhodné užívat každý den ve stejnou dobu. Pokud jste ale zapomněl(a) užít dávku, měl(a) byste jednoduše užít další dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Neparvis**

Ukončení léčby přípravkem Neparvis může způsobit zhoršení Vašeho zdravotního stavu. Nepřestávejte užívat tento lék, dokud Vám to nesdělí Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

#### **Některé nežádoucí účinky mohou být závažné.**

- Ukončete užívání přípravku Neparvis a vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte jakýkoliv otok obličeje, rtů, jazyka a/nebo hrtanu, který může způsobit potíže s dýcháním nebo polykáním. Toto mohou být příznaky angioedému (méně častého nežádoucího účinku, který může postihnout až 1 ze 100 lidí).

#### **Ostatní možné nežádoucí účinky:**

Pokud se stupeň závažnosti kteréhokoliv z níže uvedených nežádoucích účinků změní na závažný, oznamte to lékaři nebo lékárníkovi.

#### **Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):**

- nízký krevní tlak (závrať, omámení)
- vysoká hladina draslíku v krvi (patrná z krevního testu)
- snížená funkce ledvin (porucha funkce ledvin)

#### **Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):**

- kašel
- závrať
- průjem
- nízká hladina červených krvinek (patrná z krevního testu)
- únava
- (akutní) selhání ledvin (závažná porucha funkce ledvin)
- nízká hladina draslíku v krvi (patrná z krevního testu)
- bolest hlavy
- mdloba
- slabost
- pocit nemoci (nevolnost)
- nízký krevní tlak (závrať, omámení) při změně polohy těla ze sedu nebo lehu do stoje
- zánět žaludku (bolest žaludku, nevolnost)
- pocit motání se
- nízká hladina cukru v krvi (patrná z krevního testu)

#### **Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):**

- alergická reakce s vyrážkou a svěděním
- závrať při změně polohy ze sedu do stoje

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Neparvis uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nepoužívejte žádné balení přípravku Neparvis, které je poškozené nebo ukazuje známky manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Neparvis obsahuje

- Léčivými látkami jsou sacubitrilum a valsartanum.
  - Jedna 24 mg/26 mg potahovaná tableta obsahuje sacubitrilum 24,3 mg a valsartanum 25,7 mg (jako komplexu sodné soli sakubitril-valsartan).
  - Jedna 49 mg/51 mg potahovaná tableta obsahuje sacubitrilum 48,6 mg a valsartanum 51,4 mg (jako komplexu sodné soli sakubitril-valsartan).
  - Jedna 97 mg/103 mg potahovaná tableta obsahuje sacubitrilum 97,2 mg a valsartanum 102,8 mg (jako komplexu sodné soli sakubitril-valsartan).
- Dalšími složkami jádra tablety jsou mikrokrytalická celulóza, částečně substituovaná hypolosa, krosповidon, magnesium-stearát, mastek a koloidní bezvodý oxid křemičitý.
- Potahy 24 mg/26 mg a 97 mg/103 mg tablety obsahují hypromelosu, oxid titaničitý (E171), makrogol 4000, mastek, červený oxid železitý (E172) a černý oxid železitý (E172).
- Potah 49 mg/51 mg tablety obsahuje hypromelosu, oxid titaničitý (E171), makrogol 4000, mastek, červený oxid železitý (E172) a žlutý oxid železitý (E172).

### Jak přípravek Neparvis vypadá a co obsahuje toto balení

Neparvis 24 mg/26 mg potahované tablety jsou nafialovělé oválné tablety s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „LZ“ na druhé straně. Přibližné rozměry tablety 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg potahované tablety jsou světle žluté oválné tablety s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „L1“ na druhé straně. Přibližné rozměry tablety 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg potahované tablety jsou světle růžové oválné tablety s vyraženým „NVR“ na jedné straně a „L11“ na druhé straně. Přibližné rozměry tablety 15,1 mm x 6,0 mm.

Tablety jsou dodávány v PVC/PVDC/Al blistrových baleních po 14, 20, 28 nebo 56 tabletách a v multipacích po 196 tabletách (7 balení po 28 tabletách). 49 mg/51 mg a 97 mg/103 mg jsou též dodávány v multipacích po 168 tabletách (3 balení po 56 tabletách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>