

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Neparvis 24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita
Neparvis 49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita
Neparvis 97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Neparvis 24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 24.3 mg sacubitril u 25.7 mg valsartan (bħala kumpless ta' melh tas-sodju sacubitril valsartan).

Neparvis 49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 48.6 mg sacubitril u 51.4 mg valsartan (bħala kumpless ta' melh tas-sodju sacubitril valsartan).

Neparvis 97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 97.2 mg sacubitril u 102.8 mg valsartan (bħala kumpless ta' melh tas-sodju sacubitril valsartan).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Neparvis 24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ta' għamla mzaqqa u ovali u ta' lewn vjola u abjad bi għnub tasturati, mingħajr sinjali dritti, imnaqqxa b'"NVR" fuq naħa waħda u "LZ" fuq in-naħa l-oħra. Id-dimensjonijiet approssimattivi tal-pillola huma ta' 13.1 mm x 5.2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ta' għamla mzaqqa u ovali u ta' lewn isfar pallidu bi għnub tasturati, mingħajr sinjali dritti, imnaqqxa b'"NVR" fuq naħa waħda u "L1" fuq in-naħa l-oħra. Id-dimensjonijiet approssimattivi tal-pillola huma ta' 13.1 mm x 5.2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ta' għamla mzaqqa u ovali u ta' lewn roża ċar bi għnub tasturati, mingħajr sinjali dritti, imnaqqxa b'"NVR" fuq naħa waħda u "L11" fuq in-naħa l-oħra. Id-dimensjonijiet approssimattivi tal-pillola huma ta' 15.1 mm x 6.0 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Neparvis huwa indikat f'pazjenti adulti għall-kura ta' insuffiċjenza sintomatika kronika tal-qalb bi frazzjoni mnaqqsa ta' tfigh 'il barra (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pozoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Pozoloġija

Id-doża inizjali rakkomandata ta' Neparvis hija ta' pillola waħda ta' 49 mg/51 mg darbtejn kuljum, hlief fis-sitwazzjonijiet deskritti isfel. Id-doża għandha tiġi rduppjata wara 2-4 ġimgħat sad-doża mmirata ta' pillola waħda ta' 97 mg/103 mg darbtejn kuljum, skont kif ittollerata mill-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-pazjenti jkollhom problemi ta' tollerabilità (pressjoni sistolika tad-demem [SBP - *systolic blood pressure*] ≤ 95 mmHg, pressjoni baxxa sintomatika, iperkalimja, disfunzjoni tal-kliewi), huwa rakkomandat aġġustament ta' prodotti mediċinali li jittiehdu fl-istess waqt, titrazzjoni 'l isfel temporanja jew twaqqif ta' Neparvis (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju PARADIGM-HF, Neparvis inghata flimkien ma' terapiji oħra għal insuffiċjenza tal-qalb, minflok inibitur ta' ACE jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB - *angiotensin receptor blocker*) ieħor (ara sezzjoni 5.1). Teżisti esperjenza limitata f'pazjenti li bħalissa mhux qed jieħdu inibitur ta' ACE jew ARB jew li qed jieħdu doži baxxi ta' dawn il-prodotti mediċinali, għalhekk doża inizjali ta' 24 mg/26 mg darbtejn kuljum u titrazzjoni tad-doża bil-mod (irduppar kull 3-4 ġimgħa) huma rakkomandati f'dawn il-pazjenti (ara "TITRAZZJONI" f'sezzjoni 5.1).

It-trattament m'għandux jinbeda f'pazjenti b'livell ta' potassju fis-serum ta' >5.4 mmol/l jew b'SBP ta' <100 mmHg (ara sezzjoni 4.4). Doża tal-bidu ta' 24 mg/26 mg darbtejn kuljum għandha tiġi kkunsidrata għall-pazjenti b'SBP ta' ≥ 100 sa 110 mmHg.

Neparvis m'għandux jinghata flimkien ma' inibitur ta' ACE jew ma' ARB. Minhabba r-riskju potenzjali ta' angjoedima meta jintuża fl-istess hin ma' inibitur ta' ACE, m'għandux jinbeda għal mill-inqas 36 siegħa wara li titwaqqaf it-terapija b'inibitur ta' ACE (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5).

Il-valsartan li jinsab f'Neparvis huwa aktar bijodisponibbli mill-valsartan fil-formulazzjonijiet ta' pilloli oħra li qedghin fis-suq (ara sezzjoni 5.2).

Jekk tinqabeż doża, il-pazjent għandu jieħu d-doża li jmiss fil-hin skedat.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni anzjana

Id-doża għandha tkun konformi mal-funzjoni renali tal-pazjent anzjan.

Indeboliment tal-kliewi

Ma huwa mehtieġ ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi (Rata Stmata ta' Filtrazzjoni mill-Glomeruli [eGFR - *Estimated Glomerular Filtration Rate*] 60-90 ml/min/1.73 m²). Doża tal-bidu ta' 24 mg/26 mg darbtejn kuljum għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (eGFR 30-60 ml/min/1.73 m²). Peress li hemm esperjenza klinika limitata hafna dwar pazjenti b'indeboliment tal-kliewi gravi (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 5.1) Neparvis għandu jintuża b'kawtela u hija rakkomandata doża inizjali ta' 24 mg/26 mg darbtejn kuljum. M'hemmx esperjenza f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju u l-użu ta' Neparvis mhuwiex rakkomandat.

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ ebda aġġustament tad-doża meta jingħata Neparvis lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (klassifikazzjoni Child-Pugh A). Hemm esperjenza klinika limitata f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (klassifikazzjoni Child-Pugh B) jew b'valuri ta' AST/ALT ta' aktar minn darbtejn l-ogħla limitu tal-firxa normali. Neparvis għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti u d-doża inizjali rakkomandata hija ta' 24 mg/26 mg darbtejn kuljum (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Neparvis huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, ċirrozi biljari jew kolestaži gravi (klassifikazzjoni Child-Pugh C) (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Neparvis fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Neparvis jista' jingħata mal-ikel jew mhux mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli għandhom jinbelgħu flimkien ma' tazza ilma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Użu fl-istess ħin ma' inibituri ta' ACE (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Neparvis m'għandux jingħata sa 36 siegħa wara li titwaqqaf it-terapija b'inibitur ta' ACE.
- Storja magħrufa ta' angjoedima relatata ma' inibitur ta' ACE jew terapija ARB preċedenti (ara sezzjoni 4.4).
- Angjoedima ereditarja jew idjopatika (ara sezzjoni 4.4).
- Użu fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali li fihom aliskiren f'pazjenti b'dijabete mellitus jew f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (eGFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).
- Indeboliment tal-fwied, ċirrozi biljari u kolestaži gravi (ara sezzjoni 4.2).
- It-tieni jew it-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Imblukkar doppju tas-sistema ta' renin-angjotensina-aldosterone (RAAS)

- Il-kombinazzjoni ta' Neparvis flimkien ma' inibitur ta' ACE huwa kontraindikata minhabba r-riskju miżjud ta' angjoedima (ara sezzjoni 4.3). Neparvis m'għandux jinbeda sa 36 siegħa wara li tittiehed l-aħħar doża tat-terapija b'inibitur ta' ACE. Jekk it-trattament b' Neparvis jitwaqqaf, it-terapija b'inibitur ta' ACE m'għandhiex tinbeda sa 36 siegħa wara l-aħħar doża ta' Neparvis (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.5).
- Il-kombinazzjoni ta' Neparvis ma' inibituri ta' renin diretti bħal aliskiren mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.5). Il-kombinazzjoni ta' Neparvis ma' prodotti li fihom aliskiren huwa kontraindikata f'pazjenti b'dijabete mellitus jew f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (eGFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).
- Neparvis fih valsartan u, għalhekk, m'għandux jingħata flimkien ma' prodott ieħor li fih ARB (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Pressjoni baxxa

It-trattament m'għandux jinbeda sakemm l-SBP ma tkunx ≥ 100 mmHg. Pazjenti b'SBP <100 mmHg ma kinux studjati (ara sezzjoni 5.1). Ġew irrapportati każijiet ta' pressjoni baxxa sintomatika f'pazjenti kkurati b' Neparvis matul l-istudji kliniċi (ara sezzjoni 4.8), speċjalment f'pazjenti ≥ 65 sena,

pazjenti b' mard tal-kliewi u pazjenti b' SBP baxxa (<112 mmHg). Meta tinbeda t-terapija jew matul it-titrazzjoni tad-doża b' Neparvis, il-pessjoni tad-demg għandha tiġi mmonitorjata bħala rutina. Jekk ikun hemm pressjoni baxxa, huma rakkomandati titrazzjoni 'l isfel temporanja jew twaqqif ta' Neparvis (ara sezzjoni 4.2). Għandhom jiġu kkunsidrati aġġustament tad-doża tad-dijuretici, anti-iptensivi konkomitanti u trattament ta' kawżi oħrajn ta' pressjoni baxxa (eż. ipovolemija). Pressjoni baxxa sintomatika hija aktar probabbli jekk il-pazjent ikun naqqas mill-volum, eż. permezz ta' terapija dijuretika, restrizzjoni tal-melħ għal skop ta' dieta, dijarrea jew remettar. It-tnaqqis tas-sodju u/jew tal-volum għandu jiġi kkoreġut qabel jinbeda t-trattament b' Neparvis, madankollu, tali azzjoni korrettiva għandha tintizen bir-reqqa kontra r-riskju ta' tagħbija eċċessiva tal-volum.

Funzjoni renali indebolita

Evalwazzjoni tal-pazjenti b' insuffiċjenza tal-qalb għandha dejjem tinkludi valutazzjoni tal-funzjoni renali. Pazjenti b' indeboliment tal-kliewi minn hafif sa moderat huma aktar f'riskju li jiżviluppaw pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.2). Teżisti esperjenza klinika limitata hafna f' pazjenti b' indeboliment tal-kliewi gravi (GFR stmata ta' <30 ml/min/1.73m²) u dawn il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.2). M'hemm esperjenza f' pazjenti b' mard renali fl-aħhar stadju u l-użu ta' Neparvis mhuwiex rakkomandat.

Funzjoni renali li tmur għall-agħar

L-użu ta' Neparvis jista' jiġi assoċjat ma' funzjoni renali mnaqqsa. Ir-riskju jista' jkompli jiżjed permezz ta' deidrazzjoni jew l-użu fl-istess hin ta' aġenti anti-infjammatorji nonsteroidali (NSAIDs) (ara sezzjoni 4.5). It-titrazzjoni 'l isfel għandha tiġi kkunsidrata f' pazjenti li jiżviluppaw tnaqqis klinikament sinjifikanti fil-funzjoni renali.

Iperkalemija

It-trattament m'għandux jinbeda jekk il-livell tal-potassju fis-serum huwa >5.4 mmol/l. L-użu ta' Neparvis jista' jiġi assoċjat ma' zieda fir-riskju ta' iperkalemija, għalkemm jista' jkun hemm ukoll ipokalemija (ara sezzjoni 4.8). Il-monitoraġġ tal-potassju fis-serum huwa rakkomandat, speċjalment f' pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju bħal indeboliment renali, dijabete mellitus jew hypoaldosteronism jew li qegħdin fuq dieta b'livelli għolja ta' potassju jew fuq antagonisti ta' mineralokortikoidi (ara sezzjoni 4.2). Jekk il-pazjenti jesperjenzaw iperkalemija klinikament sinjifikanti, huma rakkomandati aġġustament ta' prodotti mediċinali konkomitanti, titrazzjoni 'l isfel temporanja jew twaqqif. Jekk il-livell tal-potassju fis-serum ikun >5.4 mmol/l, għandu jiġi kkunsidrat twaqqif.

Angjoedima

Ġiet irrapportata angjoedima f' pazjenti kkurati b' Neparvis. F'każ ta' angjoedima, Neparvis għandu jitwaqqaf minnufih u jiġi pprovduti terapija u monitoraġġ xierqa sakemm is-sinjali u s-sintomi jiġu riżolti b' mod komplut u sostnut. Dan m'għandux jingħata mill-ġdid. F'każijiet ta' angjoedima kkonfermata, fejn in-nefha tkun limitata għall-wiċċ u għax-xufftejn, ġeneralment, il-kundizzjoni tiġi riżolta mingħajr trattament, għalkemm l-antistamini kienu siewja sabiex itaffu s-sintomi.

Angjoedima assoċjata ma' edima laringali tista' tkun fatali. Fejn ikun hemm involviment tal-ilsien, tal-glottide jew tal-laringi, li x'aktarx jikkawża mblukkar fil-pajp tan-nifs, għandha tingħata terapija xierqa minnufih, eż. soluzzjoni ta' adrenalina 1 mg/1 ml (0.3-0.5 ml) u/jew jittieħdu l-miżuri meħtieġa sabiex jiżguraw pajp tan-nifs miftuh.

Pazjenti bi storja preċedenti ta' angjoedima ma' għewx studjati. Minhabba li jista' jkun li dawn ikunu f'riskju oghla ta' angjoedima, huwa rakkomandat li tiġi eżerċitata kawtela jekk Neparvis jintuża f' dawn il-pazjenti. Neparvis huwa kontraindikata f' pazjenti bi storja magħrufa ta' angjoedima relatata ma' inibitur ta' ACE jew terapija b' ARB preċedenti jew b' angjoedima ereditarja jew idjopatika (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti suwed huma aktar suxxettibbli li jiżviluppaw anġjoedima (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti bi stenozi tal-arterja renali

Neparvis jista' jżid l-urea fid-demem u l-livelli tal-kreatinina fis-serum f'pazjenti bi stenozi bilaterali jew unilaterali fl-arterja renali. Jehtieg li tiġi eżerċitata kawtela f'pazjenti bi stenozi tal-arterja renali u huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ tal-funzjoni renali.

Pazjenti bi klassifikazzjoni funzjonali IV tal-NYHA

Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta jibda jintuża Neparvis f'pazjenti bi klassifikazzjoni funzjonali IV tal-NYHA minhabba esperjenza klinika limitata f'din il-popolazzjoni.

Natriuretic peptide tat-tip B (BNP - *B-type natriuretic peptide*)

BNP mhuwiex bijomarkatur adegwat ta' insuffiċjenza tal-qalb f'pazjenti kkurati b' Neparvis minhabba li huwa sottostrat tan-nepirylsin (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Hemm esperjenza klinika limitata f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (klassifikazzjoni Child-Pugh B) jew b'valuri ta' AST/ALT ta' aktar minn darbtejn l-oghla limitu tal-firxa normali. F'dawn il-pazjenti, l-esponiment jista' jiżjed u s-sigurtà mhux stabbilita. Għalhekk hija rakkomandata kawtela meta jintuża f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.2 u 5.2). Neparvis huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied, ċirrozi biljari jew kolestasi (klassifikazzjoni Child-Pugh C) (ara sezzjoni 4.3).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet li jirriżultaw f'kontraindikazzjoni

Inibituri ta' ACE

L-użu konkomitanti ta' Neparvis ma' inibituri ta' ACE huwa kontraindikata, billi l-inibizzjoni konkomitanti ta' nepirylsin (NEP) u ACE tista' żżid ir-riskju ta' anġjoedima. Neparvis m'għandux jinbeda sa 36 siegħa wara li tittiehed l-aħhar doża ta' terapija b'inibitur ta' ACE. It-terapija b'inibitur ta' ACE m'għandhiex tinbeda sa 36 siegħa wara l-aħhar doża ta' Neparvis (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Aliskiren

L-użu konkomitanti ta' Neparvis ma' prodotti li fihom aliskiren huwa kontraindikata f'pazjenti b'dijabete mellitus jew f'pazjenti b'indeboliment renali (eGFR <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 4.3). Il-kombinazzjoni ta' Neparvis flimkien ma' inibituri ta' renin diretti bħal aliskiren mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.4). Kombinazzjoni ta' Neparvis ma' aliskiren hija potenzjalment assoċjata ma' frekwenza oghla ta' avvenimenti avversi bħal pressjoni baxxa, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni renali (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi) (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Interazzjonijiet li jirriżultaw f'użu konkomitanti mhux irrakkomandat

Neparvis fih valsartan u, għalhekk, m'għandux jingħata flimkien ma' prodott ieħor li fih ARB (ara sezzjoni 4.4).

Interazzjonijiet li jehtiegu prekawzjonijiet

Sottostrati ta' OATP1B1 u OATP1B3 eż. statins

Id-dejta *in vitro* tindika li sacubitril jinibixxi t-trasportaturi OATP1B1 u OATP1B3. Għalhekk, Neparvis jista' jżid l-espożizzjoni sistemika ta' sottostrati OATP1B1 u OATP1B3 bħal statini. It-tehid flimkien ta' Neparvis iżied is-C_{max} ta' atorvastatin u l-metaboliti tiegħu b'sa darbtejn u l-AUC b'sa 1.3 darbiet. Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta Neparvis jingħata flimkien ma' statini. Ma giet osservata

ebda interazzjoni klinikament rilevanti meta simvastatin u Neparvis inghataw flimkien.

Inibituri ta' PDE5, inkluż sildenafil

Iż-żieda ta' doża waħda ta' sildenafil ma' Neparvis fi stat fiss f'pazjenti bi pressjoni għolja kienet assoċjata ma' tnaqqis akbar b'mod sinjifikanti fil-pressjoni tad-dem, meta mqabbla mal-ghoti ta' Neparvis waħdu. Għalhekk, għandha tiġi eżerċitata kawtela meta jinbada sildenafil jew inibitur PDE5 iehor f'pazjenti kkurati b' Neparvis.

Potassju

L-użu fl-istess hin ta' diuretici li ma jnehhux il-potassju (triamterene, amiloride), antagonisti mineralokortikoidi (eż. spironolactone, eplerenone), supplimenti tal-potassju, sostituti tal-melħ li jkun fihom il-potassju jew aġenti oħrajn (bħal eparina) jista' jwassal għal zidiet tal-potassju fis-serum u għal zidiet tal-kreatinina fis-serum. Il-monitoraġġ tal-potassju fis-serum huwa rrakkomandat jekk Neparvis jingħata flimkien ma' dawn l-aġenti (ara sezzjoni 4.4).

Aġenti anti-infjammatorji nonsteroidali (NSAIDs - Non-steroidal anti-inflammatory agents), inklużi inibituri selettivi ta' cyclooxygenase-2 (COX-2)

F'pazjenti anzjani, pazjenti li naqqsu mill-volum (inklużi daww fuq terapija diuretika), jew pazjenti b'funzjoni renali kompromessa, l-użu konkomitanti ta' Neparvis u NSAIDs jista' jwassal għal zieda fir-riskju ta' funzjoni renali li tmur għall-aġħar. Għalhekk, il-monitoraġġ tal-funzjoni renali huwa rrakkomandat meta jinbada jew jiġi mmodifikat it-treatment f'pazjenti fuq Neparvis li jkunu qed jieħdu l-NSAIDs fl-istess hin (ara sezzjoni 4.4).

Lithium

Židiet riversibbli tal-konċentrazzjonijiet ta' lithium fis-serum u tossiċità kienu rrapportati waqt li lithium kien qiegħed jingħata fl-istess hin mal-inibituri ta' ACE jew mal-antagonisti tar-riċetturi tal-angiotensina II. L-interazzjonijiet bejn Neparvis u lithium ma ġewx investigati. Għaldaqstant, din il-kombinazzjoni mhijiex irrakkomandata. Jekk jintwera li l-kombinazzjoni hija neċessarja, huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ bir-reqqa tal-livelli ta' lithium fis-serum. Jekk jintuża wkoll diuretiku, ir-riskju ta' tossiċità b'lithium jaf jiżdied aktar.

Furosemide

L-ghoti ta' Neparvis flimkien ma' furosemide ma kellu ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' Neparvis, iżda naqqas C_{max} u AUC ta' furosemide b'50% u 28%, rispettivament. Filwaqt li ma kien hemm ebda bidla rilevanti fil-volum tal-awrina, it-tneħħija tas-sodju fl-awrina tnaqqset fi żmien 4 sigħat u 24 siegħa wara l-ghoti flimkien. Id-doża medja ta' kuljum ta' furosemide ma nbidlitx mill-linja bażi sakemm wasal fi tmiemu l-istudju PARADIGM-HF f'pazjenti kkurati b' Neparvis.

Nitrati eż. nitroglicerina

Ma kien hemm ebda interazzjoni bejn medicina u oħra, jiġifieri bejn Neparvis u nitroglicerina mogħtija minn ġol-vini fir-rigward tat-tnaqqis fil-pressjoni tad-dem. L-ghoti flimkien ta' nitroglicerina u Neparvis kien assoċjat ma' differenza fit-treatment ta' 5 bpm fir-rata ta' taħbit tal-qalb, imqabbel mal-ghoti ta' nitroglicerina weħidha. Jista' jseħħ effett simili fuq il-rata tal-qalb meta Neparvis jingħata flimkien ma' nitrati taħt l-ilsien, orali jew transdermal. B'mod ġenerali mhux meħtieġ aġġustament fid-doża.

Trasportaturi ta' OATP u MRP2

Il-metabolita attiva ta' sacubitril (LBQ657) u valsartan huma s-sottostrati OATP1B1, OATP1B3, OAT1 u OAT3; valsartan huwa wkoll sottostrat ta' MRP2. Għalhekk, it-teħid ta' Neparvis flimkien ma' inibituri ta' OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (eż. rifampicin, ciclosporin), OAT1 (eż. tenofovir, cidofovir) jew MRP2 (eż. ritonavir) jista' jżid l-espozizzjoni sistemika għal LBQ657 jew valsartan. Kura xierqa għandha tiġi eżerċitata meta tibda jew ittemm treatment konkomitanti bi prodotti mediċinali bħal dawn.

Metformin

L-ghoti ta' Neparvis flimkien ma' metformin naqqas C_{max} u AUC ta' metformin bi 23%. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet m'hijiex magħrufa. Għaldaqstant, meta tinbada t-terapija b' Neparvis

f'pazjenti li jinghataw metformin, għandu jiġi evalwat l-istatus kliniku tal-pazjent.

Ebda interazzjoni sinjifikanti

Ma giet osservata ebda interazzjoni klinikament sinjifikanti bejn medicina u oħra meta Neparvis ngħata flimkien ma' digoxin, warfarin, hydrochlorothiazide, amlodipine, omeprazole, carvedilol jew kombinazzjoni ta' levonorgestrel/ethinyl estradiol.

Interazzjonijiet b' CYP450

Studji tal-metaboliżmu *in vitro* jindikaw li l-potenzjal għal interazzjonijiet b' medicini bbażati fuq CYP450 huwa baxx minhabba li hemm metaboliżmu limitat ta' Neparvis permezz tal-enzimi CYP450. Neparvis la jinduċi u lanqas jinibixxi enzimi CYP450.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

L-użu ta' Neparvis mhux rakkomandat waqt l-ewwel trimestru tat-tqala u huwa kontraindikant waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Valsartan

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju ta' teratoġenicità wara esponiment għal inibituri ta' ACE matul l-ewwel trimestru tat-tqala ma kinitx konklussiva; madankollu, zieda żgħira fir-riskju ma tistax tiġi eskluża. Filwaqt li m'hemm l-ebda dejta epidemjoloġika kkontrollata dwar ir-riskju b' ARBs, jistgħu jeżistu riskji simili għal din il-klassi ta' prodotti medicinali. Sakemm terapija kontinwa b' ARB ma tkunx meqjusa essenzjali, pazjenti li qed jippjanaw tqala għandhom jinqalbu għal trattamenti alternattivi kontra l-persjoni li għandhom profil ta' sigurtà stabbilit għall-użu fit-tqala. Meta t-tqala tkun iddijanostikata, it-trattament b' ARBs għandu jitwaqqaf minnufih u, jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva. Esponiment għal terapija b' ARBs waqt it-tieni u t-tielet trimestri huwa magħruf li jinduċi fetotossicità fil-bniedem (tnaqis fil-funzjoni tal-kliewi, tnaqqis tal-fluwidu amnjotiku, ossifikazzjoni tal-kranju ittardjata) u tossicità neonatali (insufficjenza tal-kliewi, persjoni baxxa, iperkalimja).

Jekk l-esponiment għall-ARBs seħh mit-tieni trimestru tat-tqala, huwa rakkomandat ittestjar tal-funzjoni tal-kliewi u l-kranju permezz ta' ultrasound. Trabi li ommijietom hadu ARBs għandhom jiġu osservati mill-qrib għal persjoni baxxa (ara sezzjoni 4.3).

Sacubitril

M'hemm dejta dwar l-użu ta' sacubitril f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Neparvis

M'hemm tagħrif dwar l-użu ta' Neparvis f'nisa tqal. Studji f'animali b' Neparvis urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

Mhux magħruf jekk Neparvis jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Il-komponenti ta' Neparvis, sacubitril u valsartan kienu eliminati mill-halib ta' firien li kienu qegħdin iredgħu (ara sezzjoni 5.3). Minhabba r-riskju potenzjali ta' reazzjonijiet avversi fi trabi tat-twelid li qegħdin jiġu mreddgħin min-nisa, dan mhuwiex rakkomandat waqt it-treddigh. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b' Neparvis waqt it-treddigh, wara li tiġi kkunsidrata l-importanza ta' Neparvis għall-omm.

Fertilità

Ma hemm ebda dejta disponibbli dwar l-effett ta' Neparvis fuq il-fertilità umana. Ma ntwera li kien hemm ebda indeboliment ta' fertilità fl-istudji bih li saru fuq firien irġiel u nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Neparvis għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Meta issuq vetturi jew thaddem magni, għandu jittiehed f'kunsiderazzjoni li xi kultant jista' jkun hemm sturdament jew gheja.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rappurtati bl-aktar mod komuni matul trattament b' Neparvis kienu pressjoni baxxa, iperkalimja u indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4). Anġjoedima kienet irrappurtata f'pazjenti trattati b' Neparvis (ara deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula).

Is-sigurtà ta' Neparvis f'pazjenti b'insufficjenza kronika tal-qalb ġiet evalwata fil-fażi pivotali 3 tal-istudju PARADIGM-HF, li qabbel il-pazjenti kkurati darbtejn kuljum b' Neparvis 97 mg/103 mg (n=4,203) jew b'enalapril 10 mg (n=4,229). Il-pazjenti magħzula b'mod każwali fil-grupp ta' Neparvis rċewew trattament għal tul medju ta' espożizzjoni ta' 24 xahar; 3,271 pazjent damu jiġu kkurati għal aktar minn sena.

Fl-istudju PARADIGM-HF, l-individwi kienu ttrattati minn qabel b'inibituri ta' ACE u/jew ARBs u wkoll kellhom jikkompletaw b'suċċess il-perjodi inizjali sekwenzjali ta' enalapril u Neparvis (tul medju ta' espożizzjoni għall-medicina ta' 15-il jum u 29 jum, rispettivament) qabel il-perjodu *double-blind* magħżul b'mod każwali. Matul il-perjodu inizjali ta' enalapril, 1,102 pazjenti (10.5%) waqfu b'mod permanenti mill-istudju, 5.6% minhabba reazzjoni avversa, l-aktar komuni disfunzjoni renali (1.7%), iperkalemija (1.7%) u pressjoni baxxa (1.4%). Matul il-perjodu inizjali ta' Neparvis, 10.4% tal-pazjenti waqfu b'mod permanenti, 5.9% minhabba reazzjoni avversa, l-aktar komuni disfunzjoni renali (1.8%), pressjoni baxxa (1.7%) u iperkalemija (1.3%). Minhabba t-twaqqif matul il-perjodu inizjali, ir-rati ta' reazzjoni avversa kif ipprezentati fit-tabella ta' hawn taht jistgħu jkunu aktar baxxi mir-rati ta' reazzjoni avversa mistennija fil-prattika klinika.

It-twaqqif tat-terapija minhabba reazzjoni avversa fil-perjodu double-blind tal-istudju PARADIGM-HF seħħ f'450 pazjent ikkurati b' Neparvis (10.7%) u f'516-il pazjent ikkurati b'enalapril (12.2%).

Lista ttabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont is-Sistema tal-klassifika tal-organi u mbaghad skont il-frekwenza, bl-aktar frekwenti jiġu l-ewwel, billi tintuża l-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi jiġu kklassifikati fl-ordni tal-gravità dejjem tonqos.

Tabella 1 Lista ta' reazzjonijiet avversi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Terminu ppreferut	Kategorija tal-frekwenza
Disturbi fid-demem u fis-sistema limfatika	Anemija	Komuni
Disturbi fis-sistema immunitarja	Ipersensittività	Mhux komuni
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Iperkalemija*	Komuni hafna
	Ipokalemija	Komuni
	Ipoglicemija	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament	Komuni
	Ugħigh ta' ras	Komuni
	Sinkope	Komuni
	Sturdament posturali	Mhux komuni
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Vertiġini	Komuni
Disturbi vaskulari	Pressjoni baxxa*	Komuni hafna
	Pressjoni baxxa ortostatika	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Soghla	Komuni
Disturbi gastro-intestinali	Dijarrea	Komuni
	Dardir	Komuni
	Gastrite	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Ħakk	Mhux komuni
	Raxx	Mhux komuni
	Angjoedima*	Mhux komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Indeboliment tal-kliewi*	Komuni hafna
	Insuffiċjenza renali (insuffiċjenza renali, insuffiċjenza renali akuta)	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Gheja	Komuni
	Astenija	Komuni

*Ara deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Angjoedima

Angjoedima giet irrapportata f'pazjenti kkurati b' Neparvis. F'PARADIGM-HF, angjoedima giet irrapportata f'0.5% tal-pazjenti kkurati b' Neparvis, imqabbla ma' 0.2% tal-pazjenti kkurati b'enalapril. Giet osservata inċidenza oghla ta' angjoedima f'pazjenti suwed ikkurati b' Neparvis (2.4%) u b'enalapril (0.5%) (ara sezzjoni 4.4).

Iperkalemija u potassju fis-serum

F'PARADIGM-HF, iperkalemija u konċentrazzjonijiet ta' potassju fis-serum ta' > 5.4 mmol/l kienu rrappurtati fi 11.6% u 19.7% tal-pazjenti trattati b' Neparvis u f'14.0% u 21.1% tal-pazjenti trattati b'enalapril, rispettivament.

Pressjoni tad-demmm

F'PARADIGM-HF, pressjoni baxxa u pressjoni sistolika baxxa klinikament rilevanti (<90 mmHg u tnaqqis mil-linja bażi ta' >20 mmHg) ġew irrappurtati fi 17.6% u 4.76% tal-pazjenti trattati b' Neparvis meta mqabbel ma' 11.9% u 2.67% tal-pazjenti trattati b'enalapril, rispettivament.

Indeboliment renali

F'PARADIGM-HF, indeboliment renali kien irrappurtat f' 10.1% tal-pazjenti trattati b' Neparvis u fi 11.5% tal-pazjenti trattati b'enalapril.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Hija disponibbli dejta limitata fir-rigward tad-doża eċċessiva fil-bnedmin. Doża waħda ta' Neparvis 583 mg sacubitril/617 mg valsartan u doži multipli ta' 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14-il jum) ġew studjati fuq voluntiera f' saħħithom u kienu ttollerati tajjeb.

Il-pessjoni baxxa hija l-aktar sintomu probabbli ta' doża eċċessiva minhabba l-effetti ta' Neparvis fir-rigward tat-tnaqqis tal-pessjoni tad-demmm. Għandu jiġi pprovdut trattament sintomatiku.

Il-prodott mediċinali mhuwiex probabbli li jittneħħa permezz ta' dijalisi tad-demmm minhabba rabta għolja mal-proteini.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jaġixxu fuq is-sistema ta' renin-angiotensin; antagonisti ta' angiotensin II, kombinazzjonijiet oħra, Kodiċi ATC: C09DX04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Neparvis juri l-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' inibitur ta' neprilysin tar-riċettur tal-angjotensina billi jinibixxi n-neprilysin b' mod simultanju (endopeptidase newtrali; NEP) permezz ta' LBQ657, il-metabolita attiva tal-promediċina sacubitril, u billi jimblokka r-riċettur tal-angjotensina II tat-tip 1 (AT1) permezz ta' valsartan. Il-benefiċċji kardjovaskulari kumplimentarji ta' Neparvis f' pazjenti b' insuffiċjenza tal-qalb huma attribwiti għat-titjib tal-peptidi li huma ddegradati permezz ta' neprilysin, bħal peptidi natrijuretici (NP), permezz ta' LBQ657 u l-inibizzjoni simultanja tal-effetti tal-angjotensina II permezz ta' valsartan. L-NPs jeżerċitaw l-effetti tagħhom billi jattivaw ir-riċetturi akkoppjati minn guanylyl cyclase marbuta b' membrana, li jirriżultaw f' konċentrazzjonijiet akbar tat-tieni monofosfat gwanozina ċikliku (cGMP) messagġier, li jistgħu jirriżultaw f' vazodilazzjoni, in-natrijurezi u d-dijurezi, zieda fir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari u l-fluss tad-demmm renali, inibizzjoni tar-rilaxx tar-renin u tal-aldosterone, tnaqqis tal-attività simpatetika u l-effetti anti-ipertrofiċi u anti-fibrotiċi.

Valsartan jinibixxi l-effetti renali u kardjovaskulari detrimental tal-angjotensina II billi jimblokka b' mod selettiv ir-riċettur AT1, kif ukoll jinibixxi r-rilaxx tal-aldosterone dipendenti fuq l-angjotensina II. Dan jipprevjeni attivazzjoni kontinwa tas-sistema renin-angjotensina-aldosterone li tirriżulta f' vazokonstrizzjoni, sodju renali u żamma ta' fluwidi, attivazzjoni ta' tkabbir u proliferazzjoni ċellulari u rimudellar kardjovaskulari maladattiv sussegwenti.

Effetti farmakodinamici

L-effetti farmakodinamici ta' Neparvis ġew evalwati wara l-ġhoti ta' doża waħda u doži multipli f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb, u huma konsistenti mal-inibizzjoni tan-neprilysin simultanja u l-imblokk tal-RAAS. Fi studju kkontrollat bil-valsartan mifruż fuq 7 ijiem f'pazjenti bi frazzjoni mnaqqsa ta' tfigħ 'il barra (HFREF), l-ġhoti ta' Neparvis rriżulta f'żieda inizjali f'natrijureżi, żieda fl-awrina cGMP u livelli mnaqqsa fil-plażma ta' mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP) u N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP), meta mqabbel ma' valsartan. Fi studju mifruż fuq 21 jum f'pazjenti b'HFREF, Neparvis żied b'mod sinjifikanti l-awrina ANP u cGMP u l-plażma cGMP, filwaqt li naqqas il-plażma NT-proBNP, l-aldosterone u l-endothelin-1, meta mqabbel mal-linja bażi. Ir-riċettur AT1 kien imblukkat ukoll kif muri miż-żieda fl-attività tar-renin fil-plażma u l-konċentrazzjonijiet tar-renin fil-plażma. Fl-istudju PARADIGM-HF, Neparvis naqqas il-plażma NT-proBNP u żied il-plażma BNP u l-awrina cGMP, meta mqabbel ma' enalapril. BNP mhuwiex bijomarkatur adegwat ta' insuffiċjenza tal-qalb f'pazjenti kkurati b' Neparvis minhabba li BNP huwa sottostrat tan-neprilysin (ara sezzjoni 4.4). NT-proBNP mhuwiex sottostrat tan-neprilysin u, għalhekk, huwa bijomarkatur aktar adegwat.

Fi studju kliniku QTc imwettaq bir-reqqa f'individwi maskili f'saħħithom, doži waħdiet ta' Neparvis 194 mg sacubitril/206 mg valsartan u 583 mg sacubitril/617 mg valsartan ma kellhom ebda effett fuq ir-iripolarizzazzjoni kardijaka.

In-neprilysin huwa waħda minn bosta enzimi involuti fit-tneħħija tal-amilojde- β ($A\beta$) mill-moħħ u mill-fluwidu ċerebrospinali (CSF). L-ġhoti ta' Neparvis 194 mg sacubitril/206 mg valsartan darba kuljum għal ġimghatejn lil individwi f'saħħithom kien assoċjat ma' żieda fis-CSF $A\beta$ 1-38 meta mqabbel mal-plaċebo; ma kien hemm ebda bidla fil-konċentrazzjonijiet tas-CSF $A\beta$ 1-40 u 1-42. Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 5.3).

Effikazzja klinika u sigurtà

Il qawwiet ta' 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg u 97 mg/103 mg f'xi publikazzjonijiet saret referenza għalihom bħala 50, 100 jew 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF kien studju double-blind, randomizzat u multinazzjonali ta' 8,442 pazjent li qabbel l-Neparvis mal-enalapril, it-tnejn mogħtija lil pazjenti adulti b'insuffiċjenza kronika tal-qalb, NYHA tal-kategorija II-IV u frazzjoni mnaqqsa ta' tfigħ 'il barra (frazzjoni ventrikulari tax-xellug ta' tfigħ 'il barra [LVEF] $\leq 40\%$, aktar tard emendata għal $\leq 35\%$) minbarra terapija oħra għal insuffiċjenza tal-qalb. L-endpoint primarju kien l-aggregat ta' mewta kardjovaskulari (CV) jew l-ospitalizzazzjoni għal insuffiċjenza tal-qalb (HF). Il-pazjenti b'SBP < 100 mmHg, indeboliment tal-kliewi gravi (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) u indeboliment tal-fwied gravi ġew esklużi fl-iskrinjar u, għalhekk, ma ġewx studjati b'mod prospettiv.

Qabel il-partecipazzjoni fl-istudju, il-pazjenti kienu kkurati tajjeb bi standard ta' terapija ta' kura, inklużi inibituri ta' ACE/ARBs ($> 99\%$), imblokkaturi tar-riċetturi beta (94%), antagonisti mineralokortikoidi (58%) u diuretici (82%). It-tul medju tas-segwitu kien ta' 27 xahar u l-pazjenti damu jiġu kkurati sa 4.3 snin wara.

Il-pazjenti ntalbu jwaqqfu t-terapija eżistenti tagħhom b'inibitur ta' ACE jew ARB u jidhlu f'perjodu inizjali single-blind sekwenzjali, li matulu rċewew trattament b'enalapril 10 mg darbtejn kuljum, segwit minn trattament single-blind b' Neparvis 100 mg darbtejn kuljum, li jżied għal 200 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.8 għal twaqqif matul dan il-perjodu). Imbagħad huma ġew randomizzati fil-perjodu double-blind tal-istudju, li matulu rċewew Neparvis 200 mg jew enalapril 10 mg darbtejn kuljum [Neparvis (n=4,209); enalapril (n=4,233)].

L-età medja tal-popolazzjoni studjata kienet ta' 64 sena u 19% kellhom 75 sena jew aktar. Fir-randomizzazzjoni, 70% tal-pazjenti kienu NYHA tal-kategorija II, 24% kienu tal-kategorija III u 0.7% kienu tal-kategorija IV. L-LVEF medja kienet ta' 29% u kien hemm 963 (11.4%) pazjent b'LVEF fil-

linja bazi >35% u ≤40%.

Fil-grupp ta' Neparvis, 76% tal-pazjenti baqgħu jiehdu d-doża fil-mira ta' 200 mg darbtejn kuljum fi tmiem l-istudju (doża medja ta' kuljum ta' 375 mg). Fil-grupp ta' enalapril, 75% tal-pazjenti baqgħu jiehdu d-doża fil-mira ta' 10 mg darbtejn kuljum fi tmiem l-istudju (doża medja ta' kuljum ta' 18.9 mg).

Neparvis kien superjuri għal enalapril, billi naqqas ir-riskju ta' mewt kardjovaskulari jew l-ospitalizzazzjonijiet ta' pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb għal 21.8% meta mqabbel ma' 26.5% għall-pazjenti kkurati b'enalapril. It-tnaqqis tar-riskju assolut kien ta' 4.7% għall-aggregat tal-mewt CV jew tal-ospitalizzazzjoni ta' pazjenti b'HF, 3.1% għall-mewt CV waħdu u 2.8% għall-ewwel ospitalizzazzjoni ta' pazjenti b'HF wehidha. It-tnaqqis tar-riskju relattiv kien ta' 20% versus enalapril (ara Tabella 2). Dan l-effett kien osservat minn kmieni u kien sostnut matul iż-żmien li dam għaddej l-istudju (ara Figura 1). Iż-żewġ komponenti kkontribwixxew għat-tnaqqis tar-riskju assolut. L-imwiet għall-għarrieda kienu jammontaw għal 45% tal-imwiet kardjovaskulari u tnaqqsu b'20% fil-pazjenti kkurati b' Neparvis, meta mqabbla mal-pazjenti kkurati b'enalapril (HR 0.80, p=0.0082). Il-ħsara fil-pompa kienet tammonta għal 26% tal-imwiet kardjovaskulari u tnaqqset b'21% fil-pazjenti kkurati b' Neparvis, meta mqabbla mal-pazjenti kkurati b'enalapril (HR 0.79, p=0.0338).

Dan it-tnaqqis tar-riskju kien osservat konsistentement fis-sottogruppi, inklużi: is-sess, l-età, ir-razza, il-geografija, il-kategorija ta' NYHA (II/III), il-frazzjoni ta' tfigħ 'il barra, il-funzjoni tal-kliewi, l-istorja tad-dijabete jew il-pressjoni għolja, it-terapija preċedenti għal insuffiċjenza tal-qalb u l-fibrillazzjoni atrijali.

Neparvis tejjeb is-sopravivenza bi tnaqqis sinjifikanti fil-mortalità minn kull kawża ta' 2.8% (Neparvis, 17%, enalapril, 19.8%). It-tnaqqis tar-riskju relattiv kien ta' 16% meta mqabbel ma' enalapril (ara Tabella 2).

Tabella 2 L-effett tat-trattament għall-endpoint kompost primarju, il-komponenti tiegħu u l-mortalità minn kull kawża fuq perjodu ta' segwitu medju ta' 27 xahar

	Neparvis N=4187 [#] n (%)	Enalapril N=4212 [#] n (%)	Proporzjon ta' periklu (95% CI)	Tnaqqis tar-riskju relattiv	valur p ***
Endpoint kompost primarju ta' mewt CV u ospitalizzazzjonijiet ta' pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb *	914 (21.83)	1117 (26.52)	0.80 (0.73, 0.87)	20%	0.0000002
Komponenti individwali tal-endpoint kompost primarju					
Mewt CV**	558 (13.33)	693 (16.45)	0.80 (0.71, 0.89)	20%	0.00004
L-ewwel ospitalizzazzjoni ta' pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb	537 (12.83)	658 (15.62)	0.79 (0.71, 0.89)	21%	0.00004
Endpoint sekondarju					
Mortalità minn kull kawża	711 (16.98)	835 (19.82)	0.84 (0.76, 0.93)	16%	0.0005

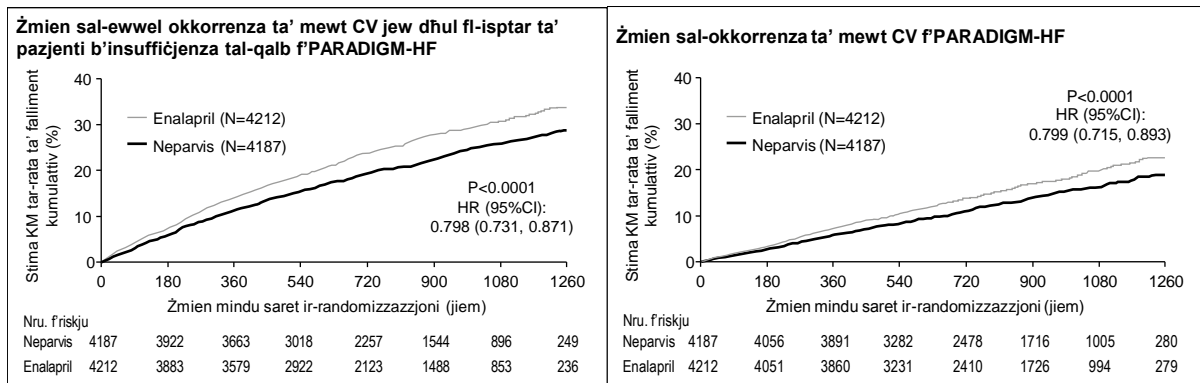
*L-endpoint primarju kien definit bħala z-żmien sal-ewwel avveniment ta' mewt CV jew ospitalizzazzjoni għall-pazjenti b'HF.

**Mewt CV tinkludi l-pazjenti kollha li mietu sad-data limitu, irrispettivament mill-ospitalizzazzjoni preċedenti.

***Valur p b'naħa waħda

[#] Sett ta' analiżi shiħa

Figura 1 Kurvi Kaplan-Meier għall-endpoint kompost primarju u għall-komponent ta' mewt CV



TITRAZZJONI

TITRAZZJONI kien studju tas-sigurtà u t-tollerabbiltà mifruq fuq 12-il ġimgha f'538 pazjent b'insuffiċjenza kronika tal-qalb (NYHA tal-kategorija II–IV) u disfunzjoni sistolika (frazzjoni ventrikulari tax-xellug ta' tfigh 'il barra $\leq 35\%$) naivi għat-terapija b'inibitur ta' ACE jew ARB jew fuq dozi li jvarjaw ta' inibituri ta' ACE jew ARBs qabel id-dhul fl-istudju. Il-pazjenti rċevew doża inizjali ta' Neparvis ta' 50 mg darbtejn kuljum u kienu titrati 'l fuq għal 100 mg darbtejn kuljum, imbagħad għad-doża fil-mira ta' 200 mg darbtejn kuljum, b'reġimen ta' 3 ġimghat jew ta' 6 ġimghat.

Aktar pazjenti li kienu naivi għat-terapija preċedenti b'inibitur ta' ACE jew ARB jew fuq terapija b'doża baxxa (ekwivalenti għal <10 mg enalapril/jum) setgħu jilhqu u jzommu d-doża ta' Neparvis 200 mg meta kienu titrati 'l fuq għal 6 ġimghat (84.8%) versus 3 ġimghat (73.6%). B'mod ġenerali, 76% tal-pazjenti laħqu u żammew id-doża fil-mira ta' Neparvis 200 mg darbtejn kuljum mingħajr ebda interruzzjoni tad-doża jew titrazzjoni 'l isfel fuq medda ta' 12-il ġimgha.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiffieriet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Neparvis f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' insuffiċjenza tal-qalb (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-valsartan li hemm f' Neparvis huwa aktar bijodisponibbli mill-valsartan f' formulazzjonijiet ta' pilloli kummerċjalizzati oħrajn; 26 mg, 51 mg u 103 mg ta' valsartan f' Neparvis huwa ekwivalenti għal 40 mg, 80 mg u 160 mg ta' valsartan f' formulazzjonijiet ta' pilloli kummerċjalizzati oħrajn, rispettivament.

Assorbiment

Wara għoti mill-ħalq, Neparvis jiddissoċja f' valsartan u l-promedicina sacubitril. Sacubitril ikompli jiġi metabolizzat fil-metabolita attiva LBQ657. Dawn jilhqu l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma f' sagħtejn, siegħa u sagħtejn, rispettivament. Il-bijodisponibbiltà orali assoluta ta' sacubitril u valsartan hija stmata li hija ta' aktar minn 60% u 23%, rispettivament.

Wara dożagġ darbtejn kuljum ta' Neparvis, il-livelli fi stat stabbli ta' sacubitril, LBQ657 u valsartan jintlaħqu fi tlett ijiem. Fi stat stabbli, sacubitril u valsartan ma jakkumulawx b'mod sinjifikanti, filwaqt li LBQ657 jakkumula b'1.6 darbiet. L-għoti mal-ikel m'għandu l-ebda impatt klinikament sinjifikanti fuq l-espożizzjonijiet sistemici ta' sacubitril, LBQ657 u valsartan. Neparvis jista' jingħata mal-ikel jew mhux mal-ikel.

Distribuzzjoni

Sacubitril, LBQ657 u valsartan huma marbutin hafna mal-proteini fil-plażma (94-97%). Abbażi tal-paragun tal-espozizzjonijiet fil-plażma u fis-CSF, LBQ657 jaqsam il-barriera ematoencefalika sa certu punt limitat (0.28%). Il-volum medju ta' distribuzzjoni evidenti ta' valsartan u sacubitril kien minn 75 litru sa 103 litri, rispettivament.

Bijotrasformazzjoni

Sacubitril huwa faċilment konvertit għal LBQ657 permezz ta' carboxylesterases 1b u 1c; LBQ657 ma jkomplix jiġi metabolizzat sa punt sinjifikanti. Valsartan huwa metabolizzat minimament, hekk kif 20% biss tad-doża tiġi rkuprata bħala metaboliti. Ġiet identifikata metabolita ta' hydroxyl ta' valsartan fi plażma f'koncentrazzjonijiet baxxi (<10%).

Minhabba li l-metabolizmu medjat b'enzima CYP450 ta' sacubitril u valsartan huwa minimu, l-ghoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jhallu impatt fuq l-enzimi CYP450 mhux mistenni li jhalli impatt fuq il-farmakokinetiċi.

Eliminazzjoni

Wara għoti mill-halq, 52-68% ta' sacubitril (primarjament bħala LBQ657) u ~13% ta' valsartan u l-metaboliti tiegħu jitnehhew fl-awrina; 37-48% ta' sacubitril (primarjament bħala LBQ657) u 86% ta' valsartan u l-metaboliti tiegħu jitnehhew fl-ippurjar.

Sacubitril, LBQ657 u valsartan jiġu eliminati mill-plażma b'nofs haġja medja ta' eliminazzjoni ($T_{1/2}$) ta' madwar 1.43 siegħa, 11.48 siegħa u 9.90 siegħa, rispettivament.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetiċi ta' sacubitril, LBQ657 u valsartan kienu approssivament lineari fuq medda tad-doża ta' Neparvis ta' 24 mg sacubitril/26 mg valsartan sa 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

L-espozizzjoni għal LBQ657 u l-espozizzjoni għal valsartan huma miżjuda f'individwi ta' '1 fuq minn 65 sena bi 42% u 30%, rispettivament, imqabbla ma' individwi iżgħar.

Funzjoni renali indebolita

Ġiet osservata korrelazzjoni bejn il-funzjoni renali u l-espozizzjoni sistemika għal LBQ657 f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif sa gravi L-esponiment għal LBQ657 f'pazjenti b'indeboliment renali moderat ($30 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) u sever ($15 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) kien 1.4 darbiet u 2.2 darbiet oghla meta mqabbel ma' pazjenti b'indeboliment renali hafif ($60 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), l-akbar grupp ta' pazjenti rreġistrati f'PARADIGM-HF). L-esponiment għal valsartan kien simili f'pazjenti b'indeboliment renali moderat u sever meta mqabbel ma' pazjenti b'indeboliment renali hafif. Ma twettaq ebda studju f'pazjenti li għaddejjin minn dijalizi. Madankollu, LBQ657 u valsartan huma marbuta hafna mal-proteini fil-plażma u, għalhekk, mhux probabbli li dawn jitnehhew b'mod effettiv permezz ta' dijalizi.

Funzjoni epatika indebolita

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif sa moderat, l-espozizzjonijiet ta' sacubitril żdiedu b'1.5- u 3.4 darbiet, ta' LBQ657 żdiedu b'1.5- u 1.9 darbiet u ta' valsartan żdiedu b'1.2 u 2.1 darbiet, rispettivament, imqabbla ma' daww f'individwi f'saħħithom. Madankollu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif sa moderat, l-espozizzjonijiet tal-koncentrazzjonijiet hielsa ta' LBQ657 żdiedu b'1.47 u 3.08 darbiet, rispettivament, u l-espozizzjonijiet tal-koncentrazzjonijiet hielsa ta' valsartan żdiedu b'1.09 darbiet u 2.20 darba, rispettivament, imqabbla ma' daww f'individwi f'saħħithom. Neparvis ma giex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied gravi, ċirrozi tal-marrara jew kolestazi

(ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

L-effett tas-sess

Il-farmakokinetiċi ta' Neparvis (sacubitril, LBQ657 u valsartan) huma simili bejn individwi maskili u femminili.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku (inkluzi studji b'komponenti ta' sacubitril u valsartan u/jew Neparvis) ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer u l-fertilità, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Il-fertilità, ir-riproduzzjoni u l-iżvilupp

It-trattament b' Neparvis matul l-organogenezi rriżulta f' zieda fil-letalità embrijufetali fil-firien f' doži ≥ 49 mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/jum (≤ 0.72 darba mid-doża massima rrakkomandata għall-bniedem [MRHD] fuq il-baži tal-AUC) u fil-fniek f' doži ≥ 4.9 mg sacubitril/5.1 mg valsartan/kg/jum (2 darbiet u 0.03 darbiet mid-MRHD fuq il-baži tal-AUC ta' valsartan u LBQ657, rispettivament). Huwa teratoġeniku bbażat fuq incidenza baxxa ta' idroċefalija tal-fetu, assoċjata ma' doži tossiċi għall-omm, li kienet osservata fil-fniek f' doża ta' Neparvis ta' ≥ 4.9 mg sacubitril/5.1 mg valsartan/kg/jum. Anormalitajiet kardjovaskulari (il-biċċa l-kbira kardjomegalija) kienu osservati fil-feti tal-fniek b' doża mhux tossika għall-omm (1.46 mg sacubitril/1.54 mg valsartan/kg/jum). Żieda żgħira f' żewġ varjazzjonijiet skeletriċi tal-fetu (sternebra sfurmata, ossifikazzjoni bilaterali tal-isternebra) kienet osservata fil-fniek b' doża ta' Neparvis ta' 4.9 mg sacubitril/5.1 mg valsartan/kg/jum. L-effetti embrijufetali avversi ta' Neparvis huma attribwiti għall-attività tal-antagonist tar-riċettur tal-angjotensina (ara sezzjoni 4.6).

It-trattament b' Sacubitril matul l-organogenezi rriżulta f' letalità embrijufetali u tossiċità embrijufetali (tnaqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-fetu u malformazzjonijiet skeletali) fil-fniek f' doži assoċjati mat-tossiċità materna (500 mg/kg/jum; 5.7 darbiet aktar mill-MRHD abbaži ta' LBQ657 AUC). Ittardjar ġeneralizzat haflil fl-ossifikazzjoni kien osservat b' doži ta' > 50 mg/kg/jum. Din is-sejba mhux ikkunsidrata negattiva. Ma giet osservata ebda evidenza ta' tossiċità embrijufetali jew teratoġeniċità f' firien ikkurati b' sacubitril. Il-livell bla effett hażin osservat (NOAEL) embrijufetali għal sacubitril kien mill-inqas 750 mg/kg/jum fil-firien u 200 mg/kg/jum fil-fniek (2.2 darbiet aktar mill-MRHD abbaži ta' LBQ657 AUC).

L-istudji tal-iżvilupp prenatali u postnatali fil-firien, li twettqu b' sacubitril f' doži għoljin sa 750 mg/kg/jum (2.2 darbiet aktar mill-MRHD fuq il-baži tal-AUC) u b' valsartan f' doži sa 600 mg/kg/jum (0.86 darba mill-MRHD fuq il-baži tal-AUC), jindikaw li t-trattament b' Neparvis matul l-organogenezi, il-ġestazzjoni u t-treddiġh jista' jaffettwa l-iżvilupp u s-sopravivenza tal-frieh.

Sejbiet oħrajn ta' qabel l-użu kliniku

Neparvis

L-effetti ta' Neparvis fuq il-konċentrazzjonijiet tal-amilojde- β fis-CSF u t-tessut tal-moħħ kienu evalwati f' xadini cynomolgus żgħar (fl-età ta' 2-4 snin) ikkurati b' Neparvis (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg/jum) għal ġimghatejn. F'dan l-istudju, it-tneħħija tas-CSF A β fix-xadini cynomolgus naqset, billi zied il-livelli A β 1-40, 1-42 u 1-38 tas-CSF; ma kien hemm ebda zieda korrispondenti fil-livelli A β fil-moħħ. Ma ġewx osservati židiet fis-CSF A β 1-40 u 1-42 fi studju fuq voluntiera umani f' saħħithom mifruq fuq ġimghatejn (ara sezzjoni 5.1). Barra minn hekk, fi studju tat-tossiċità li sar fuq xadini cynomolgus ikkurati b' Neparvis f' doża ta' 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg/jum għal 39 ġimgha, ma kien hemm ebda evidenza għall-preżenza ta' plakek amilojde fil-moħħ. Il-kontenut ta' amilojde, madankollu, ma tkejjilx b' mod kwantitattiv f' dan l-istudju.

Sacubitril

F' firien żgħar ikkurati b' sacubitril (minn 7 ijiem sa 70 jum wara t-twelid), kien hemm tnaqqis fl-iżvilupp tal-massa tal-għadam u fl-elongazzjoni tal-għadam b' rabta mal-età. Studju dwar firien adulti

wera biss effett inibitorju temporanju minimu fuq id-densità minerali tal-ghadam izda mhux fuq kwalunkwe parametru ieħor rilevanti għat- tkabbir tal-ghadam, li jissuġġerixxi li ma hemm ebda effett rilevanti ta' sacubitril fuq l-ghadam f'popolazzjonijiet ta' pazjenti adulti taħt kundizzjonijiet normali. Madankollu, ma tistax tiġi eskluża interferenza temporanja ħafifa ta' sacubitril mal-faži bikrija ta' fejqan ta' ksur fl-adulti.

Valsartan

F'firien żgħar ikkurati b'valsartan (minn 7 ijiem sa 70 jum wara t-twelid), dozi baxxi daqs 1 mg/kg/jum iproduċew bidliet persistenti u irriversibbli fil-kliewi li jikkonsistu f'nefropatija tubulari (xi drabi akkumpanjata minn nekrozi epiteljali tubulari) u twessigh tal-pelvi. Dawn il-bidliet fil-kliewi jirrapprezentaw effett farmakoloġiku esagerat mistenni ta' inibituri ta' enzimi li jikkonvertu l-angjotensina u mblukkturi tat-tip 1 tal-angjotensina II; tali effetti jiġu osservati jekk il-firien jiġu kkurati matul l-ewwel 13-il jum tal-ħajja. Dan il-perjodu jikkoinċidi mas-36 ġimgha ta' ġestazzjoni fil-bnedmin, li xi drabi jiġu estiżi sa 44 ġimgha wara l-konċepiment fil-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose
Hydroxypropylcellulose b'sostituzzjoni baxxa
Crospovidone, tat-tip A
Stearate tal-manjeżju
Talc
Colloidal anhydrous silica

Il-kisja b'rita

Neparvis 24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita

Ipromelloża, sostituzzjoni tat-tip 2910 (3 mPa·s)
Diossidu tat-titanju (E171)
Macrogol 4000
Talc
Ossidu tal-ħadid aħmar (E172)
Ossidu tal-ħadid iswed (E172)

Neparvis 49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita

Ipromelloża, sostituzzjoni tat-tip 2910 (3 mPa·s)
Diossidu tat-titanju (E171)
Macrogol 4000
Talc
Ossidu tal-ħadid aħmar (E172)
Ossidu tal-ħadid isfar (E172)

Neparvis 97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita

Ipromelloża, sostituzzjoni tat-tip 2910 (3 mPa·s)
Diossidu tat-titanju (E171)
Macrogol 4000
Talc
Ossidu tal-ħadid aħmar (E172)
Ossidu tal-ħadid iswed (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali ma jirrikjedi ebda kundizzjoni speċjali għat-temperatura tal-ħażna. Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-PVC/PVDC/Aluminju. Folja waħda fiha jew 10 pilloli jew 14-il pillola miksija b'rita.

Neparvis 24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita

Daqsijiet tal-pakkett: 14, 20, 28 jew 56 pillola miksija b'rita u pakketti b'ħafna li fihom 196 (7x28) pillola miksija b'rita.

Neparvis 49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita

Daqsijiet tal-pakkett: 14, 20, 28 jew 56 pillola miksija b'rita u pakketti b'ħafna li fihom 168 (3x56) jew 196 (7x28) pillola miksija b'rita.

Neparvis 97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita

Daqsijiet tal-pakkett: 14, 20, 28 jew 56 pillola miksija b'rita u pakketti b'ħafna li fihom 168 (3x56) jew 196 (7x28) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Neparvis 24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita

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

Neparvis 49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita

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

Neparvis 97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

26 Meju 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

Kundizzjonijiet għall-MA	Data mistennija																																				
Il-MAH għandu jiżgura li l-proċessi ta' manifattura tas-sustanzi mediċinali użati għall-prodotti mediċinali tagħhom jiġu riveduti għar-riskju potenzjali ta' formazzjoni ta' N-nitrosamini u mibdula kif meħtieġ biex titnaqqas kemm jista' jkun il-kontaminazzjoni tan-nitrosamina.	Fi żmien sentejn wara d-Deċiżjoni tal-Kummissjoni																																				
Għan-N-nitrosamini kollha, il-MAH għandu jiżgura li tiġi stabbilita strategija ta' kontroll fl-ottimizzazzjoni ta' sustanzi mediċinali użati għall-prodotti mediċinali tagħhom.	Fil-hin tad-Deċiżjoni tal-Kummissjoni																																				
Għal N-nitrosodimethylamine (NDMA) u N nitrosodiethylamine (NDEA) il-MAH għandu jintroduċi l-ispeċifikazzjonijiet li ġejjin għas-sustanza tal-mediċina: 1) Il-limiti għall-NDMA u l-NDEA deskritti hawn taht għandhom jiġu implimentati għal perjodu tranżitorju ta' sentejn: <table border="1" data-bbox="188 846 1198 1171"> <thead> <tr> <th>Sustanza mediċinali*</th> <th>Id-doża massima f'għurnata (mg)</th> <th>NDEA Limitu f'ng/għurnata</th> <th>NDEA Limitu f'ppm fl-API</th> <th>NDMA Limitu f'ng/għurnata</th> <th>NDMA Limitu f'ppm fl-API</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>Candesartan</td> <td>32</td> <td>26.5</td> <td>0.820</td> <td>96.0</td> <td>3.000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Dawn il-limiti mhumiex applikabbli għal lottijiet fejn aktar minn wieħed mill-N-nitrosamini ta' hawn fuq ġew identifikati simultanjament; dawn il-lottijiet għandhom jiġu miċhuda.</p>	Sustanza mediċinali*	Id-doża massima f'għurnata (mg)	NDEA Limitu f'ng/għurnata	NDEA Limitu f'ppm fl-API	NDMA Limitu f'ng/għurnata	NDMA Limitu f'ppm fl-API	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	Candesartan	32	26.5	0.820	96.0	3.000	Fil-hin tad-Deċiżjoni tal-Kummissjoni
Sustanza mediċinali*	Id-doża massima f'għurnata (mg)	NDEA Limitu f'ng/għurnata	NDEA Limitu f'ppm fl-API	NDMA Limitu f'ng/għurnata	NDMA Limitu f'ppm fl-API																																
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																																
Candesartan	32	26.5	0.820	96.0	3.000																																
2) Wara l-perjodu tranżitorju ta' sentejn, għandu jiġi implimentat limitu għall-NDMA u l-NDEA ta' massimu ta' 0.03 ppm.	Fi żmien sentejn wara d-Deċiżjoni tal-Kummissjoni																																				

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
IL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Neparvis 24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita
sacubitril/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola ta' 24 mg/26 mg fiha 24.3 mg sacubitril u 25.7 mg valsartan (b'hala kumpless ta' melh tas-sodju ta' sacubitril valsartan).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita
20 pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1103/001	28 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1103/008	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/16/1103/009	20 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1103/010	56 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Neparvis 24 mg/26 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Neparvis 24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita
sacubitril/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola ta' 24 mg/26 mg fiha 24.3 mg sacubitril u 25.7 mg valsartan (bħala kumpless ta' melh tas-sodju ta' sacubitril valsartan).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett b'hafna: 196 (7 pakketti ta' 28) pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1103/017 196 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Neparvis 24 mg/26 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA INTERMEDJA TAL-PAKKETT B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Neparvis 24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita
sacubitril/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola ta' 24 mg/26 mg fiha 24.3 mg sacubitril u 25.7 mg valsartan (b'hala kumpless ta' melh tas-sodju ta' sacubitril valsartan).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett b'hafna. Ma jistax jinbiegh wahdu.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1103/017 196 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Neparvis 24 mg/26 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Neparvis 24 mg/26 mg pilloli
sacubitril/valsartan

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
IL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Neparvis 49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita
sacubitril/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola ta' 49 mg/51 mg fiha 48.6 mg sacubitril u 51.4 mg valsartan (bħala kumpless ta' melh tas-sodju ta' sacubitril valsartan).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita
20 pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1103/002	28 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1103/003	56 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1103/011	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/16/1103/012	20 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Neparvis 49 mg/51 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Neparvis 49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita
sacubitril/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola ta' 49 mg/51 mg fiha 48.6 mg sacubitril u 51.4 mg valsartan (bħala kumpless ta' melh tas-sodju ta' sacubitril valsartan).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett b'hafna: 168 (3 pakketti ta' 56) pilloli miksija b'rita
Pakkett b'hhafna: 196 (7 pakketti ta' 28) pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1103/004	168 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1103/013	196 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Neparvis 49 mg/51 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA INTERMEDJA TAL-PAKKETT B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Neparvis 49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita
sacubitril/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola ta' 49 mg/51 mg fiha 48.6 mg sacubitril u 51.4 mg valsartan (bhala kumpless ta' melh tas-sodju ta' sacubitril valsartan).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett b'hafna. Ma jistax jinbiegh wahdu.
56 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett b'hafna. Ma jistax jinbiegh wahdu.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1103/004	168 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1103/013	196 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Neparvis 49 mg/51 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Neparvis 49 mg/51 mg pilloli
sacubitril/valsartan

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
IL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Neparvis 97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita
sacubitril/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola ta' 97 mg/103 mg fiha 97.2 mg sacubitril u 102.8 mg valsartan (bħala kumpless ta' melh tas-sodju ta' sacubitril valsartan).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita
20 pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1103/005	28 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1103/006	56 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1103/014	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/16/1103/015	20 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Neparvis 97 mg/103 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Neparvis 97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita
sacubitril/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola ta' 97 mg/103 mg fiha 97.2 mg sacubitril u 102.8 mg valsartan (bħala kumpless ta' melh tas-sodju ta' sacubitril valsartan).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett b'hafna: 168 (3 pakketti ta' 56) pilloli miksija b'rita

Pakkett b'hafna: 196 (7 pakketti ta' 28) pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1103/007	168 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1103/016	196 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Neparvis 97 mg/103 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA INTERMEDJA TAL-PAKKETT B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Neparvis 97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita
sacubitril/valsartan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola ta' 97 mg/103 mg fiha 97.2 mg sacubitril u 102.8 mg valsartan (b'hala kumpless ta' melh tas-sodju ta' sacubitril valsartan).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett b'hafna. Ma jistax jinbiegh wahdu.
56 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett b'hafna. Ma jistax jinbiegh wahdu.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1103/007	168 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1103/016	196 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Neparvis 97 mg/103 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Neparvis 97 mg/103 mg pilloli
sacubitril/valsartan

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Neparvis **24 mg/26 mg pilloli miksija b'rita**
Neparvis **49 mg/51 mg pilloli miksija b'rita**
Neparvis **97 mg/103 mg pilloli miksija b'rita**
sacubitril/valsartan

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Neparvis u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Neparvis
3. Kif għandek tiehu Neparvis
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Neparvis
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Neparvis u għalxiex jintuża

Neparvis huwa prodott mediċinali magħruf bħala inibitur ta' neprilysin ta' riċettur tal-aṅġjotensina. Huwa jinqasam f'zewġ sustanzi attivi, sacubitril u valsartan.

Neparvis jintuża biex jikkura tip ta' insuffiċjenza tal-qalb fit-tul fl-adulti.

Din it-tip ta' insuffiċjenza tal-qalb issehħ meta l-qalb tkun dgħajfa u ma tkunx tista' tippompja biżżejjed demm fil-pulmuni u fil-bqija tal-ġisem. L-aktar sintomi komuni ta' insuffiċjenza tal-qalb huma qtugħ ta' nifs, letargija, għeja u nefha fl-għaksa.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Neparvis

Tihux Neparvis:

- jekk inti allergiku għal sacubitril, valsartan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Jekk taħseb li tista' tkun allergiku għal kwalunkwe komponent ta' din il-mediċina, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Neparvis.
- jekk qed tiehu xi tip ieħor ta' mediċina msejha inibitur ta' enzima ta' konverżjoni tal-aṅġjotensina (ACE) (perezempju enalapril, lisinopril jew ramipril). L-inibituri ta' ACE jintużaw sabiex jikkuraw pressjoni għolja tad-demm jew insuffiċjenza tal-qalb. Jekk kont qed tiehu inibitur ta' ACE, stenna 36 siegħa wara li tiehu l-aħħar doża qabel ma tibda tiehu Neparvis (ara "Mediċini oħra u Neparvis").

- jekk inti jew membru tal-familja tiegħek qatt kelkom reazzjoni msejha angjoedima (nefha tal-wiċċ, tax-xufftejn, tal-ilsien u/jew tal-gerżuma, diffikultajiet fit-tehid tan-nifs) meta hadt inibitur ta' ACE jew imblokkatur tar-riċettur tal-angjotensina (ARB - *angiotensin receptor blocker*) (bħal valsartan, telmisartan jew irbesartan).
- jekk għandek id-dijabete jew funzjoni indebolita tal-kliewi u qed tinghata kura b' medicina li tbaxxi l-pressjoni tad-demmm li fiha aliskiren (ara "Medicini oħra u Neparvis").
- jekk għandek mard tal-fwied gravi.
- jekk għandek tqala ta' aktar minn 3 xhur (huwa aħjar li tevita din il-medicina fil-parti bikrija tat-tqala wkoll, ara "Tqala u treddigh").

Jekk waħda minn dawn tapplika għalik, tihux Neparvis u kellem lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Neparvis

- jekk qed tieħu kura b'imblukkatur ta' riċettur tal-angjotensina (ARB) jew b'aliskiren (ara "Tihux Neparvis").
- jekk qatt xi darba kellek angjoedima (ara "Tihux Neparvis" u sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").
- jekk għandek pressjoni tad-demmm baxxa jew qed tieħu xi medicini oħrajn li jnaqqsu l-pressjoni tad-demmm tiegħek (perezempju, dijuretiku) jew jekk qed issofri minn rimettar jew dijarrea, speċjalment jekk għandek età ta' 65 sena jew aktar, jew jekk għandek marda tal-kliewi u pressjoni baxxa.
- jekk għandek marda gravi tal-kliewi.
- jekk qed tbatu minn deidrazzjoni.
- jekk l-arterja tal-kliewi tiegħek djieqet.
- Jekk għandek marda tal-fwied.

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-ammont ta' potassju fid-demmm tiegħek f'intervalli regolari matul it-trattament b' Neparvis.

Jekk waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik, avża lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Neparvis.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina m'għandhiex tintuża fi tfal (ta' età taħt 18-il sena). Dan minħabba li hija ma gietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u Neparvis

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħhar jew tista' tieħu xi medicini oħra. Jista' jkun hemm bżonn li tiddel id-doża, li tieħu prekawzjonijiet oħrajn, jew saħansitra li tieqaf tieħu waħda mill-medicini. Dan huwa partikolarment importanti għall-medicini li ġejjin:

- inibituri ta' ACE. Tihux Neparvis ma' inibituri ta' ACE. Jekk kont qed tieħu inibitur ta' ACE, stenna 36 siegħa wara li tieħu l-aħhar doża tal-inibitur ta' ACE qabel tibda tieħu Neparvis (ara "Tihux Neparvis"). Jekk tieqaf tieħu Neparvis, stenna 36 siegħa wara li tieħu l-aħhar doża ta' Neparvis qabel tibda tieħu inibitur ta' ACE.
- medicini oħrajn li jintużaw għall-kura ta' insuffiċjenza tal-qalb jew pressjoni tad-demmm baxxa, bħal imblukkaturi ta' riċettur tal-angjotensina jew aliskiren (ara "Tihux Neparvis").
- xi medicini magħrufa bħala statini li jintużaw biex ibaxxu l-livelli għolja ta' kolesterol (perezempju; atorvastatin).
- sildenafil, medicina li tintuża għall-kura ta' disfunzjoni erettili jew pressjoni għolja fil-pulmun.
- medicini li jżidu l-ammont ta' potassju fid-demmm. Dawn jinkludu supplimenti tal-potassju, sostituti tal-melħ li fihom il-potassju, medicini li ma jneħħux il-potassju u eparina.
- medicini li jtaffu l-uġiħ tat-tip imsejha medicini anti-infjammatorji nonsteroidali (NSAIDs) jew inibituri selettivi ta' cyclooxygenase-2 (Cox-2). Jekk qed tieħu waħda minn dawn, jista' jkun li t-tabib tiegħek ikun irid jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek meta jibda jew jaġġusta t-trattament (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet").

- lithium, mediċina li tintuża għall-kura ta' xi tipi ta' mard psikjatriku.
- furosemide, mediċina li tappartjeni għat-tip magħruf bħala diuretici, li jintużaw sabiex iżidu l-ammont ta' awrina li tipproduċi.
- nitroglicerina, mediċina li tintuża għall-kura ta' angina.
- xi tipi ta' antibijotiċi (grupp ta' rifamycin), ciclosporin (li tintuża sabiex tipprevjeni r-rifjut mill-gisem tal-organi trapjantati) jew antivirali bħal ritonavir (li tintuża għall-kura tal-HIV/AIDS).
- metformin, mediċina li tintuża għall-kura tad-dijabete.

Jekk waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik, avża lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Neparvis.

Tqala u treddigh

Tqala

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti (jew jekk tista' tohroġ) tqila. It-tabib tiegħek normalment javżak biex tieqaf tiehu din il-mediċina qabel ma tohroġ tqila jew minnufih kif issir taf li inti tqila, u se jagħtik parir biex tiehu mediċina oħra minflok Neparvis. Din il-mediċina mhux rakkomandata kmieni fit-tqala, u m'għandhiex tittiehed meta jkollok aktar minn 3 xhur tqila, għax tista' tikkawża ħsara serja fit-tarbija tiegħek jekk tintuża wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddigh

Neparvis mhux irrakkomandat għal ommijiet li jkunu qegħdin ireddghu. Avża lit-tabib tiegħek jekk qieghda tredda' jew wasalt biex tibda tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Qabel issuq vettura, tuża għodod jew thaddem magni, jew inkella twettaq attivitajiet oħrajn li jirrikjedu koncentrazzjoni, kun żgur li tkun taf kif jaffettwak Neparvis. Jekk thossok sturdut/a jew ghajjen/a hafna waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina, issuqx vettura, taqdifx ir-rotta u thaddimx għodod jew magni.

3. Kif għandek tiehu Neparvis

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Ġeneralment tibda billi tiehu 24 mg/26 mg jew 49 mg/51 mg darbtejn kuljum (pillola waħda filgħodu u pillola waħda filgħaxija). It-tabib tiegħek jiddeċiedi d-doża inizjali eżatta tiegħek abbażi tal-mediċini li kont qed tiehu qabel. It-tabib tiegħek imbagħad jaġġusta d-doża skont kif inti tirrispondi għat-trattament sakemm tinstab l-aħjar doża għalik.

Id-doża fil-mira li tiġi rrakkomandata normalment hija ta' 97 mg/103 mg darbtejn kuljum (pillola waħda filgħodu u pillola waħda filgħaxija).

Pazjenti li qed jiehdu Neparvis jistgħu jiżviluppaw pressjoni baxxa (sturdament, mejt), livell għoli ta' potassju fid-demm (li jiġi osservat meta t-tabib tiegħek jagħmel test tad-demm) jew tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi. Jekk jiġri dan, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża ta' xi mediċina oħra li qed tiehu, temporanjament inaqqas id-doża tiegħek ta' Neparvis, jew iwaqqaf għal kollox it-trattament tiegħek ta' Neparvis.

Ibla' l-pilloli flimkien ma' tazza ilma. Tista' tiehu Neparvis mal-ikel jew mhux mal-ikel.

Jekk tiehu Neparvis aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tkun hadt wisq pilloli Neparvis, jew jekk xi hadd iehor ikun ha l-pilloli tiegħek, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk ikollok sturdament qawwi u/jew ħass ħazin, avża lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli u mtedd.

Jekk tinsa tiehu Neparvis

Huwa rakkomandat li tiehu l-medicina tieghek fl-istess hin kull ġurnata. Madankollu, jekk tinsa tiehu doża, sempliċiment ghandek tiehu d-doża li jmiss fil-hin skedat. M'ghandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Neparvis

It-twaqqif tat-trattament tieghek b' Neparvis jista' jwassal biex il-kundizzjoni tieghek tmur għall-aġar. Tiqafx tiehu l-medicina tieghek sakemm it-tabib tieghek ma jgħidlekx biex tagħmel dan.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji

- Ieqaf hu Neparvis u fittex attenzjoni medika immedjata jekk tinnota xi nefha tal-wiċċ, tax-xufftejn, tal-ilsien u/jew tal-gerżuma, li tista' tikkawża diffikultajiet biex tiehu n-nifs jew biex tibra'. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' anġioedima (effett sekondarju mhux komuni li – jista' jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100).

Effetti sekondarji possibbli oħrajn:

Jekk kwalunkwe wiehed mill-effetti sekondarji mnizzla hawn taht isir gravi, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- pressjoni tad-demem baxxa (sturdament, mejt)
- livell għoli ta' potassju fid-demem (muri f'test tad-demem)
- funzjoni renali mnaqqsa (indeboliment tal-kliewi)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- sogħla
- sturdament
- dijarrea
- livell baxx ta' ċelloli tad-demem ħomor (muri f'test tad-demem)
- gheja
- indeboliment renali (akut) (disturb tal-kliewi gravi)
- livell baxx ta' potassju fid-demem (muri f'test tad-demem)
- uġiġh ta' ras
- ħass ħażin
- debbulizza
- thossok ma tiflahx (dardir)
- pressjoni tad-demem baxxa (sturdament, mejt) meta tqum fuq saqajk minn bilqieghda jew mimdud
- gastrite (uġiġh fl-istonku, dardir)
- thoss kollox idur bik
- livell baxx ta' zokkor fid-demem (muri f'test tad-demem)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- reazzjoni allergika b'raxx jew ħakk
- sturdament meta tqum minn bilqieghda għal bilwieqfa

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Neparvis

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina ma jirrikjedi ebda kundizzjoni speċjali għat-temperatura tal-ħażna.

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi ħsara fil-pakkett jew jekk hemm sinjali ta' xi tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Neparvis

- Is-sustanzi attivi huma sacubitril u valsartan.
 - Kull pillola miksija b'rita ta' 24 mg/26 mg fiha 24.3 mg sacubitril u 25.7 mg valsartan (bħala kumpless ta' melħ tas-sodju ta' sacubitril valsartan).
 - Kull pillola miksija b'rita ta' 49 mg/51 mg fiha 48.6 mg sacubitril u 51.4 mg valsartan (bħala kumpless ta' melħ tas-sodju ta' sacubitril valsartan).
 - Kull pillola miksija b'rita ta' 97 mg/103 mg fiha 97.2 mg sacubitril u 102.8 mg valsartan (bħala kumpless ta' melħ tas-sodju ta' sacubitril valsartan).
- Is-sustanzi l-oħra fil-qalba tal-pillola huma ċelluloża mikrokristallina, hydroxypropylcellulose b'sostituzzjoni baxxa, crospovidone, stearate tal-manjeżju (origini veġetali), talc u anidru kollojdali silika.
- Il-kisjiet tal-pilloli ta' 24 mg/26 mg u ta' 97 mg/103 mg fihom hypromellose, dijossidu tat-titanju (E171), Macrogol 4000, talc, ossidu tal-hadid aħmar (E172) u ossidu tal-hadid iswed (E172).
- Il-kisja tal-pillola ta' 49 mg/51 mg fiha hypromellose, dijossidu tat-titanju (E171), Macrogol 4000, talc, ossidu tal-hadid aħmar (E172) u ossidu tal-hadid isfar (E172).

Kif jidher Neparvis u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita Neparvis 24 mg/26 mg huma pilloli ovali ta' lewn vjola u abjad b'"NVR" fuq naħa waħda u "LZ" fuq in-naħa l-oħra. Id-dimensjonijiet approssimattivi tal-pillola huma ta' 13.1 mm x 5.2 mm.

Il-pilloli miksija b'rita Neparvis 49 mg/51 mg huma pilloli ovali ta' lewn isfar pallidu b'"NVR" fuq naħa waħda u "L1" fuq in-naħa l-oħra. Id-dimensjonijiet approssimattivi tal-pillola huma ta' 13.1 mm x 5.2 mm.

Il-pilloli miksija b'rita Neparvis 97 mg/103 mg huma pilloli ovali ta' lewn roża ċar b'"NVR" fuq naħa waħda u "L11" fuq in-naħa l-oħra. Id-dimensjonijiet approssimattivi tal-pillola huma ta' 15.1 mm x 6.0 mm.

Il-pilloli jiġu f'pakketti ta' folji tal-PVC/PVDC/Aluminju ta' 14, 20, 28 jew 56 pillola u f'pakketti b'hafna ta' 196 (7 pakketti ta' 28 pillola). Il-pilloli ta' 49 mg/51 mg u ta' 97 mg/103 mg jiġu wkoll f'pakketti b'hafna ta' 168 pillola (3 pakketti ta' 56 pillola).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

Manifattur

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
II-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>