

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate filmate
Neparvis 49 mg/51 mg mg comprimate filmate
Neparvis 97 mg/103 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține sacubitril 24,3 mg și valsartan 25,7 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

Neparvis 49 mg/51 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține sacubitril 48,6 mg și valsartan 51,4 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

Neparvis 97 mg/103 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține sacubitril 97,2 mg și valsartan 102,8 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate filmate

Comprimat filmat, biconvex, ovaloid, cu margini teșite, de culoare alb-violetă, fără linie mediană, inscripționat cu „NVR” pe o parte și „LZ” pe cealaltă parte. Dimensiunile aproximative ale comprimatului 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg comprimate filmate

Comprimat filmat, biconvex, ovaloid, cu margini teșite, de culoare galben pal, fără linie mediană, inscripționat cu „NVR” pe o parte și „L1” pe cealaltă parte. Dimensiunile aproximative ale comprimatului 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg comprimate filmate

Comprimat filmat, biconvex, ovaloid, cu margini teșite, de culoare roz pal, fără linie mediană, inscripționat cu „NVR” pe o parte și „L11” pe cealaltă parte. Dimensiunile aproximative ale comprimatului 15,1 mm x 6,0 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Neparvis este indicat la pacienții adulți în tratamentul insuficienței cardiace simptomatice cronice, cu fracție de ejeecție redusă (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială recomandată de Neparvis este de un comprimat de 49 mg/51 mg de două ori pe zi, cu excepția situațiilor prezentate mai jos. Doza trebuie dublată la 2-4 săptămâni, până se ajunge la doza țintă de un comprimat de 97 mg/103 mg de două ori pe zi, în funcție de tolerabilitatea pacientului (vezi pct. 5.1).

Dacă pacienții prezintă probleme de tolerabilitate (tensiune arterială sistolică [TAS] ≤ 95 mmHg, hipotensiune arterială simptomatică, hiperpotasemie, disfuncție renală), se recomandă ajustarea dozelor din medicamentele administrate concomitent, reducerea temporară a dozei sau întreruperea definitivă a administrării Neparvis (vezi pct. 4.4).

În studiul PARADIGM-HF, Neparvis a fost administrat în asociere cu alte tratamente pentru insuficiența cardiacă, în locul unui inhibitor ECA sau al altui blocant al receptorilor angiotensinei II (BRA) (vezi pct. 5.1). Există experiență limitată la pacienții cărora nu li se administrează în prezent un inhibitor ECA sau un BRA sau care utilizează doze mici din aceste medicamente. Prin urmare, la acești pacienți, sunt recomandate o doză inițială de 24 mg/26 mg de două ori pe zi și ajustarea treptată a dozei (dublarea la interval de 3-4 săptămâni) (vezi „TITRATION” de la pct. 5.1).

Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu valori plasmaticice ale potasiului de $>5,4$ mmol/l sau cu TAS <100 mmHg (vezi pct. 4.4). Trebuie avută în vedere o doză inițială de 24 mg/26 mg de două ori pe zi la pacienții cu TAS $\geq 100 - 110$ mmHg.

Neparvis nu trebuie administrat concomitent cu un inhibitor ECA sau un ARB. Din cauza riscului posibil de apariție a angioedemului la administrarea concomitentă cu un inhibitor ECA, aceasta nu trebuie începută timp de 36 ore de la întreruperea administrării tratamentului cu inhibitorul ECA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

Valsartanul din Neparvis are o biodisponibilitate mai mare decât valsartanul din alte formule de comprimate de pe piață (vezi pct. 5.2).

Dacă se omite o doză, pacientul trebuie să utilizeze doza următoare, la momentul stabilit.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Doza trebuie să aibă în vedere funcția renală a pacientului vârstnic.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (rată de filtrare glomerulară estimată (eGFR) 60-90 ml/min și $1,73$ m²). Trebuie avută în vedere o doză inițială de 24 mg/26 mg de două ori pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată (eGFR 30-60 ml/min și $1,73$ m²). Deoarece există experiență clinică foarte limitată la pacienții cu insuficiență renală severă (eGFR <30 ml/min și $1,73$ m²) (vezi pct. 5.1), Neparvis trebuie utilizat cu precauție și se recomandă o doză inițială de 24 mg/26 mg de două ori pe zi. Nu există experiență la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și nu se recomandă utilizarea Neparvis.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei atunci când se administrează Neparvis la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasele Child-Pugh A). Există experiență clinică limitată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) sau cu valori AST/ALT mai mari decât dublul limitei superioare normale. Neparvis trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți și doza inițială recomandată este de 24 mg/26 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.4 și 5.2). Neparvis este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară sau coleastăz (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Neparvis la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Orală.

Neparvis poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Utilizarea concomitentă cu inhibitori ECA (vezi pct. 4.4 și 4.5). Neparvis nu trebuie administrat la mai puțin de 36 ore de la întreruperea tratamentului cu un inhibitor ECA.
- Antecedente cunoscute de angioedem legate de administrarea anterioară a tratamentului cu un inhibitor ECA sau un BRA (vezi pct. 4.4).
- Angioedem ereditar sau idiopatic (vezi pct. 4.4).
- Utilizarea concomitentă cu medicamente care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau la pacienții cu insuficiență renală (eGFR <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.4 și 4.5).
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și coleastăz (vezi pct. 4.2).
- Trimestrele al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

- Administrarea Neparvis concomitent cu un inhibitor ECA este contraindicată din cauza riscului crescut de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.3). Administrarea Neparvis nu trebuie începută la mai puțin de 36 ore de la administrarea ultimei doze a tratamentului cu un inhibitor ECA. Dacă tratamentul cu Neparvis este întrerupt, tratamentul cu inhibitorul ECA nu trebuie început la mai puțin de 36 ore de la administrarea ultimei doze de Neparvis (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.5).
- Nu este recomandată administrarea Neparvis concomitent cu inhibitori direcți ai reninei, cum este aliskiren (vezi pct. 4.5). Administrarea Neparvis concomitent cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau la pacienții cu insuficiență renală (eGFR <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3 și 4.5).
- Neparvis conține valsartan. Prin urmare, nu trebuie administrat concomitent cu un alt medicament care conține BRA (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Hipotensiune arterială

Tratamentul nu trebuie inițiat dacă TAS nu este ≥ 100 mmHg. Pacienții cu TAS <100 mmHg nu au fost studiați (vezi pct. 5.1). În timpul studiilor clinice (vezi pct. 4.8), au fost raportate cazuri de hipotensiune arterială simptomatică la pacienții tratați cu Neparvis, mai ales la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă, pacienți cu boală renală și pacienți cu TAS scăzută (<112 mmHg). La

începerea tratamentului sau în timpul creșterii dozei de Neparvis, trebuie monitorizată regulat tensiunea arterială. Dacă apare hipotensiune arterială, se recomandă scăderea temporară a dozei sau întreruperea administrării Neparvis (vezi pct. 4.2). Trebuie avută în vedere ajustarea dozei de diuretice, dozei de antihipertensive administrate concomitent și tratamentul altor cauze ale hipotensiunii (de exemplu, hipovolemie). Este posibilă apariția hipotensiunii arteriale dacă pacientul prezintă depleție de volum, de exemplu, în urma tratamentului cu diuretice, restricției consumului de sare, diareei sau vărsăturilor. Depleția de sodiu și/sau volum trebuie corectată înainte de începerea tratamentului cu Neparvis. Cu toate acestea, trebuie evaluată cu atenție o astfel de acțiune de corecție, luându-se în calcul riscul de supraîncărcare de volum.

Funcție renală afectată

Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale. Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată prezintă un risc mai ridicat de apariție a hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.2). Există experiență clinică foarte limitată la pacienții cu insuficiență renală severă (GFR estimat <30 ml/min și 1,73 m²), acești pacienți prezentând cel mai crescut risc de apariție a hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.2). Nu există experiență la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și nu se recomandă utilizarea Neparvis.

Deteriorarea funcției renale

Utilizarea Neparvis poate fi asociată cu afectarea funcției renale. Riscul poate crește în continuare din cauza deshidratării sau administrării concomitente de medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) (vezi pct. 4.5). Reducerea dozei trebuie avută în vedere la pacienții care au dezvoltat o scădere semnificativă din punct de vedere clinic a funcției renale.

Hiperpotasemie

Tratamentul nu trebuie inițiat dacă concentrațiile plasmatice ale potasiului sunt >5,4 mmol/l. Utilizarea Neparvis poate fi asociată cu un risc crescut de apariție a hiperpotasemiei, deși poate apărea și hipopotasemia (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea valorilor potasiului plasmatic, mai ales la pacienții care prezintă factori de risc, cum sunt insuficiență renală, diabet zaharat sau hipoaldosteronism, care au un regim alimentar cu conținut ridicat de potasiu sau cărora li se administrează antagoniști de mineralocorticoizi (vezi pct. 4.2). Dacă pacienții prezintă hiperpotasemie semnificativă din punct de vedere clinic, se recomandă ajustarea medicației administrate concomitent sau scăderea temporară sau întreruperea definitivă a administrării. Dacă valorile plasmatice ale potasiului sunt >5,4 mmol/l, trebuie avută în vedere întreruperea administrării medicamentului.

Angioedem

A fost raportată apariția angioedemului la pacienții tratați cu Neparvis. Dacă apare angioedemul, administrarea Neparvis trebuie întreruptă imediat și trebuie asigurate tratament și monitorizare adecvate până la remiterea completă și susținută a semnelor și simptomelor acestuia. Administrarea medicamentului nu trebuie reluată. În cazurile de angioedem confirmat, în care edemul a fost limitat la nivelul feței și buzelor, acesta a fost, în general, rezolvat, fără tratament, deși antihistaminicele au fost utile în atenuarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edem laringian poate fi fatal. În cazurile în care sunt implicate limba, glota sau laringele, care pot cauza obstrucția căilor respiratorii, trebuie administrat prompt tratament adecvat, de exemplu, soluție cu adrenalină 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) și/sau măsurile necesare pentru asigurarea unor căi aeriene libere.

Nu au fost studiați pacienți cu antecedente de angioedem. Deoarece aceștia pot prezenta un risc mai mare de apariție a angioedemului, se recomandă precauție dacă Neparvis este utilizat la acești pacienți. Neparvis este contraindicat la pacienții cu antecedente de angioedem aferent unui tratament anterior cu un inhibitor ECA sau un BRA sau cu angioedem ereditar sau idiopatic (vezi pct. 4.3).

Pacienții de rasă neagră prezintă susceptibilitate crescută în ceea ce privește apariția angioedemului (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu stenoza arterei renale

Similar oricărui medicament care acționează asupra SRAA, Neparvis poate crește uremia și creatinina plasmatică la pacienții cu stenoză bilaterală sau unilaterală a arterei renale. Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu stenoza arterei renale și se recomandă monitorizarea funcției renale.

Pacienți cu clasă funcțională NYHA IV

Trebuie procedat cu precauție la inițierea administrării Neparvis la pacienții cu clasă funcțională NYHA IV din cauza experienței clinice limitate la această grupă de pacienți.

Peptida natriuretică de tip B (BNP)

BNP nu este un biomarker adecvat al insuficienței cardiace la pacienții tratați cu Neparvis deoarece este un substrat al neprilizinei (vezi pct. 5.1).

Pacienții cu insuficiență hepatică

Există experiență clinică limitată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) sau cu valori AST/ALT mai mari decât dublul limitei superioare normale. La acești pacienți, expunerea poate fi crescută și siguranța nu este stabilită. Prin urmare, Neparvis trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2) Neparvis este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară sau coleastăză (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 4.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni care duc la o contraindicație

Inhibitori ECA

Utilizarea concomitentă a Neparvis cu inhibitori ECA este contraindicată deoarece inhibarea concomitentă a neprilizinei (NEP) și ECA poate crește riscul apariției angioedemului. Neparvis nu trebuie administrat la mai puțin de 36 ore de la administrarea ultimei doze din inhibitorul ECA. Tratamentul cu inhibitorul ECA nu trebuie început la mai puțin de 36 ore de la ultima doză de Neparvis (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Aliskiren

Utilizarea concomitentă a Neparvis cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau la pacienții cu insuficiență renală (eGFR <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.3). Nu este recomandată asocierea Neparvis cu inhibitori direcți ai reninei, cum este aliskiren (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă a Neparvis cu aliskiren poate fi asociată cu o frecvență mai ridicată a apariției reacțiilor adverse cum sunt hipotensiune arterială, hiperpotasemie și funcție renală redusă (inclusiv insuficiență renală acută) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Interacțiuni care duc la nerecomandarea utilizării concomitente

Neparvis conține valsartan. Prin urmare, nu trebuie administrat concomitent cu un alt medicament care conține BRA (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni care necesită măsuri de precauție

Substraturi OATP1B1 și OATP1B3, de exemplu, statine

Datele *in vitro* indicată faptul că sacubitril inhibă transportorii OATP1B1 și OATP1B3. Prin urmare, Neparvis poate crește expunerea sistemică a substraturilor OATP1B1 și OATP1B3, cum sunt statinele. Administrarea concomitentă a Neparvis a crescut C_{max} a atorvastatinei și a metabolizilor acesteia cu

până la de 2 ori și ASC cu până la de 1,3 ori. Trebuie procedat cu precauție atunci când Neparvis se administrează concomitent cu statine. Nu a fost observată nicio interacțiune medicamentoasă relevantă din punct de vedere clinic atunci când simvastatina și Neparvis au fost administrate concomitent.

Inhibitori PDE5, inclusiv sildenafil

Adăugarea unei doze unice de sildenafil la tratamentul cu Neparvis, la starea de echilibru, la pacienții cu hipertensiune arterială, a fost asociată cu o reducere semnificativ mai mare a tensiunii arteriale comparativ cu administrarea Neparvis în monoterapie. Prin urmare, trebuie procedat cu precauție atunci când se începe administrarea sildenafil sau a altui inhibitor PDE5 la pacienții tratați cu Neparvis.

Potasiu

Utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul (triamteren, amilorid), antagoniștilor de mineralocorticoizi (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă), suplimentelor de potasiu, substituenților de sare care conțin potasiu sau altor medicamente (cum este heparina), poate duce la creșteri ale potasemiei și creatininemiei. Se recomandă monitorizarea potasemiei dacă Neparvis este administrat concomitent cu aceste substanțe (vezi pct. 4.4).

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (Cox-2)

La pacienții vârstnici, pacienții cu depleție de volum (inclusiv cei cărora li se administrează tratament cu diuretice) sau pacienții cu funcție renală compromisă, utilizarea concomitentă a Neparvis și AINS poate duce la un risc crescut de deteriorare a funcției renale. Prin urmare, monitorizarea funcției renale este recomandată atunci când se începe sau se modifică tratamentul la pacienții care utilizează Neparvis și care utilizează concomitent AINS (vezi pct. 4.4).

Litiu

S-au raportat creșteri reversibile ale concentrației plasmatice și toxicității litiului în timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ECA sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Nu au fost investigate interacțiunile între Neparvis și litiu. Prin urmare, această asociere nu este recomandată. În cazul în care asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea cu atenție a valorilor plasmatice ale litiului. Dacă se administrează și un diuretic, riscul apariției toxicității litiului poate continua să crească.

Furosemid

Administrarea concomitentă a Neparvis și furosemid nu a avut efect asupra farmacocineticii Neparvis, dar a scăzut C_{max} și ASC ale furosemid cu 50%, respectiv 28%. Deși un a avut loc o scădere relevantă a volumului de urină, excreția urinară a sodiului a scăzut în 4 ore și 24 ore de la administrarea concomitentă. Doza zilnică medie de furosemid a fost nemodificată comparativ cu valoarea inițială până la sfârșitul studiului PARADIGM-HF la pacienții tratați cu Neparvis.

Nitrați, de exemplu, nitroglicerină

Nu a existat nicio interacțiune medicamentoasă între Neparvis și nitroglicerina administrată intravenos în ce privește scăderea tensiunii arteriale. Administrarea concomitentă de nitroglicerină și Neparvis a fost asociată cu o diferență de tratament de frecvență cardiacă de 5 bpm comparativ cu administrarea de nitroglicerină în monoterapie. Un efect similar asupra frecvenței cardiace poate apărea atunci când Neparvis este administrat concomitent cu nitrați cu administrare sublinguală, orală sau transdermică. În general, nu este necesară ajustarea dozei.

Transportori OATP și MRP2

Metaboliții activi ai sacubitril (LBQ657) și valsartan sunt substraturi OATP1B1, OATP1B3, OAT1 și OAT3; valsartan este și un substrat MRP2. Prin urmare, administrarea concomitentă a Neparvis cu inhibitori ai OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (de exemplu, rifampicină, ciclosporină), OAT1 (de exemplu, tenofovir, cidofovir) sau MRP2 (de exemplu, ritonavir) poate crește expunerea sistemică la LBQ657 sau valsartan. Trebuie procedat cu precauție atunci când se începe sau se încheie tratamentul concomitent cu astfel de medicamente.

Metformină

Administrarea concomitentă a Neparvis cu metformină a scăzut cu 23% atât C_{max} , cât și ASC ale metforminei. Relevanța clinică a acestor date este necunoscută. Prin urmare, atunci când se începe tratamentul cu Neparvis la pacienții cărora li se administrează metformină, trebuie evaluat status-ul clinic al pacientului.

Fără interacțiuni semnificative

Nu s-au observat interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic între medicamente atunci când Neparvis a fost administrat concomitent cu digoxină, warfarină, hidroclorotiazidă, amlodipină, omeprazol, carvedilol sau o combinație de levonorgestrel/etinil estradiol.

Interacțiuni CYP450

Studiile *in vitro* privind metabolizarea indică faptul că potențialul interacțiunilor între medicamente pe bază de CYP450 este mai mic deoarece metabolizarea Neparvis prin intermediul enzimelor CYP450 este limitată. Neparvis nu induce sau nu inhibă enzimele CYP450.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Administrarea Neparvis în primul trimestru de sarcină nu este recomandată și este contraindicată în trimestrele al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.3).

Valsartan

Dovezile epidemiologice privind riscul teratogenității după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Dat fiind că nu există date epidemiologice controlate privind riscul asociat administrării BRA, pot exista riscuri similare asociate cu această clasă de medicamente. Dacă tratamentul continuu cu BRA nu este considerat esențial, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie să treacă la tratamente antihipertensive alternative, care au un profil stabilit de siguranță privind administrarea în timpul sarcinii. Atunci când este stabilită sarcina, tratamentul cu BRA trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie inițiat tratament alternativ. Se cunoaște că expunerea la tratamentul cu BRA în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (funcție renală redusă, oligohidramnios, întârzierea osificării craniene) și toxicitate la nou-născut (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie).

Dacă a avut loc expunere la BRA începând cu al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea cu ultrasunete a funcției renale și a craniului. Copiii ale căror mame au utilizat BRA trebuie monitorizați atent pentru a se depista apariția hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3).

Sacubitril

Nu există date obținute din utilizarea sacubitril la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Neparvis

Nu există date obținute din utilizarea Neparvis la femeile gravide. Studiile la animale cu Neparvis au evidențiat toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Neparvis se excretă în laptele uman. Componentele Neparvis, sacubitril și valsartan, au fost eliminate în laptele femelelor de șobolan care alăptau (vezi pct. 5.3). Din cauza riscului posibil de apariție a reacțiilor adverse asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, acesta nu este recomandat în timpul alăptării. Trebuie luată o decizie dacă se întrerupe alăptarea sau dacă se întrerupe administrarea Neparvis pe parcursul alăptării, având în vedere importanța administrării Neparvis pentru mamă.

Fertilitatea

Nu există date disponibile privind efectele Neparvis asupra fertilității umane. Nu a fost demonstrată afectarea fertilității în studiile la șobolan, masculi și femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Neparvis are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, trebuie avut în vedere faptul că, ocazional, pot apărea amețeli sau fatigabilitate.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul tratamentului cu Neparvis au fost hipotensiunea arterială, hiperpotasemia și insuficiența renală (vezi pct. 4.4). La pacienții tratați cu Neparvis, s-a raportat angioedemul (vezi descrierea anumitor reacții adverse).

Siguranța Neparvis la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică a fost evaluată în studiul pivot de fază 3, PARADIGM-HF, care a comparat pacienții tratați cu Neparvis 97 mg/103 mg, de două ori pe zi (n=4203), sau enalapril 10 mg (n=4229). Pacienții randomizați în grupul în care s-a administrat Neparvis au utilizat tratamentul pentru o durată medie de expunere de 24 luni; 3271 pacienți au fost tratați timp de peste un an.

În studiul PARADIGM-HF, participanții au fost tratați anterior cu inhibitori ECA și/sau BRA și, de asemenea, au trebuit să finalizeze cu succes perioade secvențiale în care nu s-au administrat enalapril și Neparvis (expunere mediană la medicament 15, respectiv 29 zile) înainte de perioada randomizată, dublu-oarbă. În timpul perioadei în care nu s-a administrat enalapril, 1102 pacienți (10,5%) au renunțat definitiv la studiu, 5,6% din cauza unei reacții adverse, cel mai frecvent disfuncție renală (1,7%), hiperpotasemie (1,7%) și hipotensiune arterială (1,4%). În timpul perioadei în care nu s-a administrat Neparvis, 10,4% dintre pacienți au renunțat definitiv la studiu, 5,9% din cauza unei reacții adverse, cel mai frecvent disfuncție renală (1,8%), hipotensiune arterială (1,7%) și hiperpotasemie (1,3%). Date fiind întreruperile din timpul perioadei în care nu s-au administrat medicamente, ratele de apariție a reacțiilor adverse, așa cum sunt prezentate în tabelul de mai jos, pot fi mai mici decât ratele de apariție a reacțiilor adverse anticipate în practica clinică.

Întreruperea definitivă a tratamentului din cauza unei reacții adverse în perioada de administrare în regim dublu-orb a studiului PARADIGM-HF a avut loc la 450 pacienți tratați cu Neparvis (10,7%) și la 516 pacienți tratați cu enalapril (12,2%).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și apoi după frecvență, cu cele mai frecvente menționate mai întâi, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt enumerate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Lista reacțiilor adverse

| Aparate, sisteme și organe | Termen preferat | Categoria de frecvență |
|---|--|-------------------------------|
| Tulburări hematologice și limfatice | Anemie | Frecvente |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Hipersensibilitate | Mai puțin frecvente |
| Tulburări metabolice și de nutriție | Hiperpotasemie* | Foarte frecvente |
| | Hipopotasemie | Frecvente |
| | Hipoglicemie | Frecvente |
| Tulburări ale sistemului nervos | Amețeli | Frecvente |
| | Cefalee | Frecvente |
| | Sincopă | Frecvente |
| | Amețeli posturale | Mai puțin frecvente |
| Tulburări acustice și vestibulare | Vertij | Frecvente |
| Tulburări vasculare | Hipotensiune arterială* | Foarte frecvente |
| | Hipotensiune arterială ortostatică | Frecvente |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Tuse | Frecvente |
| Tulburări gastro-intestinale | Diaree | Frecvente |
| | Greață | Frecvente |
| | Gastrită | Frecvente |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Prurit | Mai puțin frecvente |
| | Erupții cutanate tranzitorii | Mai puțin frecvente |
| | Angioedem* | Mai puțin frecvente |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | Insuficiență renală* | Foarte frecvente |
| | Insuficiență renală (insuficiență renală, insuficiență renală acută) | Frecvente |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Fatigabilitate | Frecvente |
| | Astenie | Frecvente |

* Descrierea anumitor reacții adverse.

Descrierea anumitor reacții adverse

Angioedem

A fost raportat angioedem la pacienții tratați cu Neparvis. În PARADIGM-HF, angioedemul a fost raportat la 0,5% dintre pacienții tratați cu Neparvis, comparativ cu 0,2% la pacienții tratați cu enalapril. O incidență mai mare a angioedemului a fost observat la pacienții de rasă neagră tratați cu Neparvis (2,4%) și enalapril (0,5%) (vezi pct. 4.4).

Hiperpotasemie și concentrații crescute ale potasiului

În PARADIGM-HF, au fost raportate hiperpotasemia și concentrații plasmatice ale potasiului $> 5,4$ mmol/l la 11,6% și 19,7% dintre pacienții tratați cu Neparvis, respectiv la 14,0% și 21,1% dintre pacienții tratați cu enalapril.

Tensiune arterială

În PARADIGM-HF, au fost raportate hipotensiune arterială și hipotensiune arterială sistolică relevantă din punct de vedere clinic (<90 mmHg și scădere față de valoare inițială >20 mmHg) la 17,6% și la 4,76% dintre pacienții tratați cu Neparvis comparativ cu 11,9% și 2,67% dintre pacienții tratați cu enalapril.

Insuficiență renală

În PARADIGM-HF, insuficiența renală a fost raportată la 10,1% dintre pacienții tratați cu Neparvis și la 11,5% dintre pacienții tratați cu enalapril.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Sunt disponibile date limitate privind supradozajul la om. Au fost studiate și au fost bine tolerate o doză unică de Neparvis 583 mg sacubitril/617 mg valsartan și doze multiple de 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 zile) la voluntari sănătoși.

Hipotensiunea arterială este cel mai probabil simptom al supradozajului cauzat de efectele Neparvis de scădere a tensiunii arteriale. Trebuie asigurat tratament simptomatic.

Este improbabil ca acest medicament să fie eliminat prin hemodializă din cauza potențialului său mare de legare la proteine.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină; antagoniști ai angiotensinei II, alte asocieri, codul ATC: C09DX04

Mecanism de acțiune

Neparvis prezintă mecanismul de acțiune al unui inhibitor simultan al neprilizinei și al receptorilor angiotensinei, inhibând simultan neprilizina (endopeptidază neutrală; NEP) prin intermediul LBQ657, metabolitul activ al predecesorului sacubitril, și blocând receptorul de tip 1 al angiotensinei II prin intermediul valsartan. Beneficiile cardiovasculare complementare ale Neparvis la pacienții cu insuficiență cardiacă sunt atribuite potențării peptidelor care sunt degradate de neprilizină, cum sunt peptidele natriuretice (PN), de LBQ657 și de inhibarea simultană de către valsartan a efectelor ale angiotensinei II. PN își exercită efectele prin activarea receptorilor legați de membrană și cuplați la guanilil ciclază, determinând concentrații crescute ale guanozinei monofosfat ciclice 2 (cGMP), ceea ce poate determina vasodilația, natriureza și diureza, o rată de filtrare glomerulară crescută și flux sanguin renal crescut, inhibarea eliberării reninei și a aldosteronului, reducerea activității simpatetice și efecte antihipertroifice și antifibrotice.

Valsartan inhibă efectele negative cardiovasculare și renale ale angiotensinei II, blocând selectiv receptorul AT1 și, de asemenea, inhibând eliberarea aldosteronului dependent de angiotensina II. Aceasta împiedică activarea susținută a sistemului renină-angiotensină-aldosteron care poate duce la vasoconstricție, retenție de sodium la nivel renal și retenție de lichide, activarea creșterii și proliferării celulare și remodelare cardiovasculară maladaptativă ulterioară.

Efecte farmacodinamice

Efectele farmacodinamice ale Neparvis au fost evaluate după administrarea de doze unice și doze multiple la subiecți sănătoși și la pacienți cu insuficiență cardiacă, care sunt conforme cu inhibarea simultană a neprilizinei și blocarea SRAA. În cadrul unui studiu controlat cu valsartan, cu durata de 7 zile, la pacienți cu fracție de ejeție redusă (HF_rEF), administrarea Neparvis a dus la o creștere a natriurezei, o valoare a cGMP crescută în urină și concentrații plasmatice scăzute ale peptidei natriuretice proatriale din regiunea mediană (MR-proANP) și ale peptidei natriuretice prohormon N-terminal de la nivel cerebral (NT-proBNP) comparativ cu valsartan. Într-un studiu cu durata de 21 zile la pacienți cu HF_rEF, Neparvis a crescut semnificativ ANP și cGMP în urină și cGMP plasmatic și a scăzut NT-proBNP plasmatic, valorile de aldosteron și endotelină-1 comparativ cu valorile inițiale. De asemenea, receptorul AT1 a fost blocat, așa cum a fost demonstrat de o activitate plasmatică crescută a reninei și de concentrații plasmatice crescute de renină. În studiul PARADIGM-HF, Neparvis a scăzut valoarea NT-proBNP plasmatic și a crescut BNP plasmatic și cGMP din urină comparativ cu enalapril. BNP nu este un biomarker adecvat al insuficienței cardiace la pacienții tratați cu Neparvis deoarece este un substrat de neprilizinei (vezi pct. 4.4). NT-proBNP nu este un substrat de neprilizină și este, prin urmare, un biomarker mai adecvat.

Într-un studiu clinic complex, privind intervalul QTc, la subiecți sănătoși, de sex masculin, dozele unice de Neparvis 194 mg sacubitril/206 mg valsartan și 583 mg sacubitril/617 mg valsartan de Neparvis nu au avut efect asupra repolarizării cardiace.

Neprilizina este una dintre multele enzime implicate în clearance-ul β -amiloidului ($A\beta$) de la nivel cerebral și din lichidul cerebrospinal. Administrarea Neparvis 194 mg sacubitril/206 mg valsartan o dată pe zi timp de două săptămâni la subiecți sănătoși a fost asociată cu creșterea la nivelul lichidului cerebrospinal a $A\beta$ 1-38 comparativ subiecții sănătoși tratați cu placebo; nu au existat modificări ale concentrațiilor $A\beta$ 1-40 și 1-42 la nivelul lichidului cerebrospinal. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestor date (vezi pct. 5.3).

Eficacitate și siguranță clinică

În unele publicații, se face referire la concentrațiile 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg și 97 mg/103 mg ca fiind 50 mg, 100 mg sau 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF a fost un studiu internațional, randomizat, dublu-orb, la 8442 pacienți, care a comparat Neparvis cu enalapril, ambele administrate la pacienți adulți cu insuficiență cardiacă cronică, clasele II-IV NY, și fracție redusă de ejeție (fracție de ejeție ventriculară stângă [FEVS] $\leq 40\%$, ulterior modificată la $\leq 35\%$) pe lângă alt tratament pentru insuficiența cardiacă. Criteriul final principal a fost combinația dintre deces din cauze cardiovasculare (CV) sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace (IC). Pacienții cu SBP < 100 mmHg, insuficiență renală severă (eGFR < 30 ml/min și $1,73$ m²) și insuficiență hepatică severă au fost excluși în faza de screening și, prin urmare, nu au fost studiați prospectiv.

Înainte de participarea la studiu, pacienții au fost tratați corespunzător cu tratamentul standard care a inclus inhibitori ECA/BRA ($> 99\%$), beta blocați (94%), antagoniști de mineralocorticoizi (58%) și diuretice (82%). Durata mediană de urmărire a fost de 27 luni. Pacienții au fost tratați timp de până la 4,3 ani.

Pacienților li s-a cerut să întrerupă administrarea tratamentului existent cu inhibitor ECA sau BRA și să înceapă o perioadă secvențială, unic oarbă, fără administrare de medicamente, în care li s-a administrat tratament cu enalapril 10 mg, de două ori pe zi, urmat de tratament unic orb cu Neparvis 100 mg, de două ori pe zi, cu creșterea dozei la 200 mg, de două ori pe zi (vezi pct. 4.8 privind întreruperea administrării medicamentului în această perioadă). Apoi au fost randomizați pentru o perioadă dublu-orb a studiului, în care li s-a administrat fie Neparvis 200 mg, fie enalapril 10 mg, de două ori pe zi [Neparvis (n=4209); enalapril (n=4233)].

Vârsta medie a populației studiate a fost de 64 ani. 19% dintre participanți au avut 75 ani sau peste această vârstă. La randomizare, 70% dintre pacienți au fost în clasa NYHA II, 24% au fost în clasele NYHA III și 0,7% au aparținut clasei IV. Valoarea medie a FEVS a fost de 29%, existând 963 (11,4%) pacienți cu FEVS inițial de >35% și ≤40%.

În grupul în care s-a administrat Neparvis, 76% dintre pacienți au rămas, la sfârșitul studiului, la doza țintă de 200 mg, de două ori pe zi, (doza medie zilnică de 375 mg). În grupul în care s-a administrat enalapril, 75% dintre pacienți au rămas, la sfârșitul studiului, la doza țintă de 10 mg, de două ori pe zi (doza medie zilnică de 18,9 mg).

Neparvis a fost superior față de enalapril, reducând riscul decesului din cauze cardiovasculare sau al spitalizărilor din cauza insuficienței cardiace la 21,8% comparativ cu 26,5% la pacienții tratați cu enalapril. Scăderile riscului absolut au fost de 4,7% pentru obiectivul compus de deces din cauze cardiovasculare sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace, 3,1% numai pentru deces din cauze cardiovasculare și 2,8% numai pentru spitalizare din cauza insuficienței cardiace. Scăderea riscului relativ a fost de 20% față de enalapril (vezi Tabelul 2). Acest efect a fost observat devreme și s-a menținut pe întreaga durată a studiului (vezi Figura 1). Ambele componente au contribuit la reducerea riscului. Decesul brusc a reprezentat 45% din decesele din cauze cardiovasculare și a scăzut cu 20% la pacienții tratați cu Neparvis comparativ cu pacienții tratați cu enalapril (RR 0,80, p=0,0082). Ischemia acută a reprezentat 26% din numărul de decese cardiovasculare și a scăzut cu 21% la pacienții tratați cu Neparvis comparativ cu pacienții tratați cu enalapril (RR 0,79, p=0,0338).

Această reducere a riscului a fost observată constant în toate subgrupurile inclusiv: sex, vârstă, rasă, geografie, clasă NYHA (II/III), fracție de ejeție, funcție renală, antecedente de diabet sau hipertensiune, tratament anterior pentru insuficiența cardiacă și fibrilații atriale.

Neparvis a îmbunătățit supraviețuirea, cu o reducere semnificativă de 2,8% a mortalității din toate cauzele (Neparvis 17%, enalapril 19,8%). Reducerea riscului relativ a fost de 16% comparativ cu enalapril (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2 Efectul tratamentului pentru criteriul final principal compus, componentele sale și mortalitatea din toate cauzele într-o perioadă mediană de urmărire de 27 luni

| | Neparvis N=4187 [#] n (%) | Enalapril N=4212 [#] n (%) | Risc relativ (ÎÎ 95%) | Reducere a riscului relativ | valoare p *** |
|---|---|--|---------------------------------|--|--------------------------------|
| Criteriu final principal compus, deces din cauze cardiovasculare și spitalizări din cauza insuficienței cardiace* | 914 (21,83) | 1117 (26,52) | 0,80 (0,73, 0,87) | 20% | 0,0000002 |
| Componentele individuale ale criteriului final primar compus | | | | | |
| Deces din cauze cardiovasculare ** | 558 (13,33) | 693 (16,45) | 0,80 (0,71, 0,89) | 20% | 0,00004 |
| Prima spitalizare din cauza insuficienței cardiace | 537 (12,83) | 658 (15,62) | 0,79 (0,71, 0,89) | 21% | 0,00004 |
| Criteriu final secundar | | | | | |
| Mortalitate din toate cauzele | 711 (16,98) | 835 (19,82) | 0,84 (0,76, 0,93) | 16% | 0,0005 |

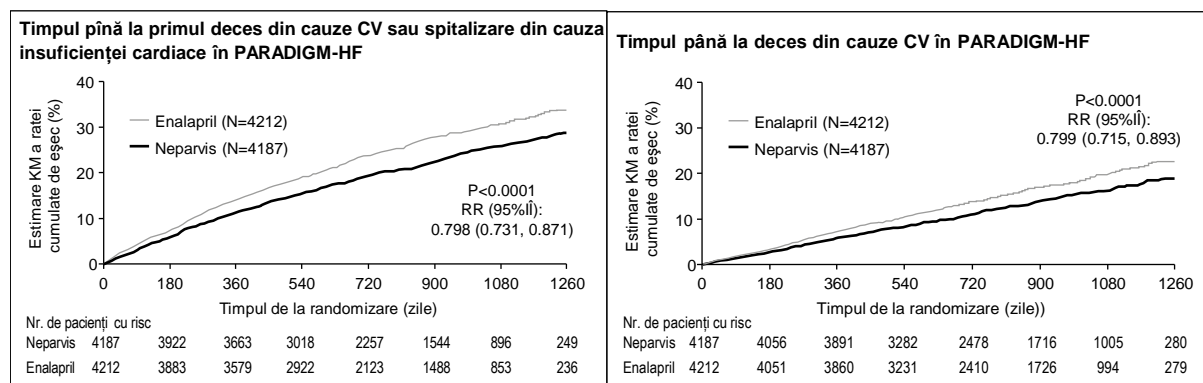
*Criteriul final principal a fost definit ca fiind timpul până la primul eveniment sub forma decesului din cauze CV sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace.

**Decesul din cauze CV include toți pacienții care au decedat până la data centralizării datelor, indiferent de spitalizările anterioare.

***Valoare p unilaterală

[#]Set complet de analize

Figura 1 Curbele Kaplan-Meier pentru criteriul final principal compus și componenta deces din cauze CV



TITRATION

TITRATION a fost un studiu privind siguranța și tolerabilitatea, cu durată de 12 săptămâni, la 538 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (clasa NYHA II-IV) și disfuncție sistolică (fracție de ejeție ventriculară stângă $\leq 35\%$), cărora nu li s-a administrat niciodată tratament cu un inhibitor ECA sau un BRA sau cărora li s-au administrat doze variabile de inhibitori ECA sau BRA anterior înrolării în studiu. Pacienților li s-a administrat o doză inițială de Neparvis de 50 mg de două ori pe zi, care a fost crescută până la 100 mg de două ori pe zi, apoi până la doza țintă de 200 mg de două ori pe zi, în cadrul unei scheme de dozare de 3 sau 6 săptămâni.

Un număr mai mare de pacienți cărora nu li s-a administrat niciodată tratament cu un inhibitor ECA sau un BRA sau cărora li s-a administrat tratamentul la o doză mai mică (echivalentul a <10 mg enalapril/zi) au putut atinge și menține doza de Neparvis 200 mg când aceasta a fost crescută pe durata

a 6 săptămâni (84,8%) comparativ cu 3 săptămâni (73,6%). Per total, 76% dintre pacienți au atins și menținut o doză-țintă de Neparvis 200 mg de două ori pe zi, fără întreruperea dozei sau scăderea acesteia într-o perioadă de 12 săptămâni.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Neparvis la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul insuficienței cardiace (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valsartanul conținut de Neparvis are o biodisponibilitate mai mare decât valsartanul din alte comprimate puse pe piață; 26 mg, 51 mg și 103 mg de valsartan în Neparvis sunt echivalente cu valsartan 40 mg, 80 mg, respectiv 160 mg valsartanul din alte comprimate puse pe piață.

Absorbție

După administrarea orală, Neparvis se disociază în valsartan și precursorul sacubitril. Sacubitril este în continuare metabolizat în metabolitul activ LBQ657. Acestea ating concentrații plasmatice maxime în 2 ore, 1 oră, respectiv 2 ore. Biodisponibilitatea orală absolută a sacubitril și valsartan este estimată la peste 60%, respectiv 23%,.

După administrarea dozei de Neparvis de două ori pe zi, concentrațiile sacubitril, LBQ657 și valsartan la starea de echilibru sunt atinse în trei zile. La starea de echilibru, sacubitril și valsartan nu se acumulează în mod semnificativ în timp de LBQ657 se acumulează de 1,6 ori. Administrarea împreună cu alimente nu are un impact semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerilor sistemice ale sacubitril, LBQ657 și valsartan. Neparvis poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Sacubitril, LBQ657 și valsartan se leagă la un nivel ridicat de proteinele plasmatice (94-97%). Pe baza comparației expunerilor plasmatice și a lichidului cerebrospinal, LBQ657 trece bariera hematoencefalică într-o măsură limitată (0,28%). Volumul aparent mediu de distribuție al valsartan și sacubitril a fost de 75 litri până la respectiv 103 litri.

Metabolizare

Sacubitril este convertit în LBQ657 de carboxilesterazele 1b și 1; LBQ657 nu este metabolizat în continuare într-o măsură semnificativă. Valsartan este metabolizat la nivel minim, deoarece numai aproximativ 20% din doza se regăsește sub formă de metaboliți. A fost identificat un metabolit hidroxil al valsartanului în plasmă, la concentrații reduse (<10%).

Deoarece metabolismul sacubitril și valsartan mediat de enzimele CYP450 este minim, nu se anticipează ca administrarea concomitentă cu medicamente care au impact asupra enzimelor CYP450 să aibă impact asupra farmacocineticii.

Eliminare

După administrarea orală, 52-68% din sacubitril (în principal, sub formă de LBQ657) și ~13% din valsartan și metaboliții săi se elimină în urină; 37-48% din sacubitril (în principal, sub formă de LBQ657) și 86% din valsartan și metaboliții săi se elimină în materiile fecale.

Sacubitril, LBQ657 și valsartan se elimină din plasmă, cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică ($T_{1/2}$) de aproximativ 1,43 ore, 11,48 ore, respectiv 9,90 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica sacubitril, LBQ657 și valsartan a fost aproximativ lineară în intervalul de dozare al Neparvis de 24 mg sacubitril/26 mg valsartan la 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Expunerea la LBQ657 și valsartan este crescută la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă cu 42%, respectiv 30%, comparativ cu subiecții mai tineri.

Funcție renală afectată

A fost observată o corelație între funcția renală și expunerea sistemică la LBQ657 la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă, și la expunerea la valsartan la pacienții cu insuficiență renală severă. Expunerea la LBQ657 la pacienții cu insuficiență renală moderată ($30 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) și severă ($15 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) a fost de 1,4, respectiv 2,2 ori mai mare comparativ cu pacienții cu insuficiență renală ușoară ($60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$), acesta fiind cel mai mare grup de pacienți înrolați în PARADIGM-HF). Expunerea la valsartan a fost similară la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă comparativ cu pacienții cu insuficiență renală ușoară. Nu au fost efectuate studii la pacienții care efectuează dializă. Totuși, LBQ657 și valsartan se leagă la un nivel ridicat de proteinele plasmatică și, prin urmare, este improbabil ca acestea să fie eliminate eficient prin dializă.

Funcție hepatică afectată

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, expunerile sacubitril au crescut de 1,5 și 3,4 ori, cele ale LBQ657 au crescut de 1,5 și 1,9 ori și ale valsartan au crescut de 1,2 și 2,1 ori, comparativ cu expunerile subiecților sănătoși. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, expunerile concentrațiilor libere de LBQ657 au crescut cu 1,47, respectiv 3,08 ori, iar expunerile concentrațiilor libere de valsartan au crescut de 1,09, respective 2,20 ori, comparativ cu subiecți sănătoși compatibili. Neparvis nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară sau coleastăză (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Efectul sexului

Farmacocinetica Neparvis (sacubitril, LBQ657 și valsartan) este similară la subiecți bărbați și femei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice (inclusiv studii privind componentele sacubitril și valsartan și/sau Neparvis) nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și fertilitatea.

Fertilitatea, reproducerea și dezvoltarea

Tratamentul cu Neparvis în timpul organogenezei a dus la un nivel crescut al letalității embriofetale, la șobolan, la doze $\geq 49 \text{ mg sacubitril/51 mg valsartan/kg și zi}$ ($\leq 0,72$ ori doza maximă recomandată la om în funcție de ASC) și la iepure, la doze de $\geq 4,9 \text{ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg și zi}$ (2 ori și 0,03 ori doza maximă recomandată la om în funcție de ASC a valsartan, respectiv a LBQ657). Acesta este teratogen conform incidențe reduse a hidroencefaliei fetale, asociate cu doze materne toxice, observate la iepure, la o doză de Neparvis de $\geq 4,9 \text{ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg și zi}$. Au fost observate anomalii cardiovasculare (în principal, cardiomegalie) la feteșii de iepure, la doze non-toxice pentru mamă ($1,46 \text{ mg sacubitril/1,54 mg valsartan/kg și zi}$). S-a observat o creștere ușoară a două variații scheletice la făt (sternebre anormale, osificare bipartită a sternebrelelor) la iepuri, la administrarea unei doze de Neparvis de $4,9 \text{ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg și zi}$. Reacțiile adverse embriofetale ale Neparvis sunt atribuite activității de blocare a receptorilor angiotensinei (vezi pct. 4.6).

Tratamentul cu sacubitril în timpul organogenezei a determinat letalitate și toxicitate embrio-fetală (masă corporală fetală scăzută și malformații ale scheletului) la iepuri, la doze asociate cu toxicitatea maternă (500 mg/kg și zi; de 5,7 ori doza maximă recomandată la om pe baza ASC LBQ657). S-a observat o ușoară întârziere generalizată a osificării la doze de >50 mg/kg și zi. Aceasta nu este considerată adversă. Nu s-au observat dovezi ale toxicității embrio-fetale sau teratogenitate la șobolanii tratați cu sacubitril. Valoarea la care nu s-au observat reacții adverse embrio-fetale pentru sacubitril a fost de minimum 750 mg/kg și zi la șobolan și 200 mg/kg și zi la iepure (2,2 ori doza maximă recomandată la om pe baza ASC LBQ657).

Studiile privind dezvoltarea prenatală și postnatală la șobolan, efectuate cu sacubitril, la doze mari de până la 750 mg/kg și zi (2,2 ori doza maximă recomandată la om în funcție de ASC) și valsartan la doze de până la 600 mg/kg și zi (0,86 ori doza maximă recomandată la om în funcție de ASC) indică faptul că tratamentul cu Neparvis administrat în timpul organogenezei, sarcinii și alăptării poate afecta dezvoltarea și supraviețuirea puilor.

Alte date preclinice

Neparvis

Efectele Neparvis asupra concentrațiilor β -amiloidului în lichidul cerebrospinal și creier au fost evaluate la maimuțe cynomolgus tinere (2-4 ani), cu administrarea Neparvis (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg și zi) timp de două săptămâni. În acest studiu, clearance-ul $A\beta$ din lichidul cerebrospinal la maimuțele cynomolgus a fost redus, crescând valorile $A\beta$ 1-40, 1-42 și 1-38 din lichidul cerebrospinal; nu a existat o creștere corespondentă a valorilor $A\beta$ în creier. Au fost observate creșteri ale valorilor $A\beta$ 1-40 și 1-42 în lichidul cerebrospinal într-un studiu la om, cu durata de două săptămâni, la voluntari sănătoși (vezi pct. 5.1). Suplimentar, într-un studiu de toxicologie la maimuțele cynomolgus tratate cu Neparvis la o doză de 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg și zi timp de 39 săptămâni, nu au existat dovezi privind prezența plăcilor amiloide în creier. Totuși, conținutul amiloid nu a fost măsurat cantitativ în acest studiu.

Sacubitril

La șobolanii tineri tratați cu sacubitril (zilele 7 la 70 după naștere), a existat o scădere a dezvoltării masei osoase și lungirii oaselor în funcție de vârstă. Un studiu la șobolanii adulți a evidențiat un efect tranzitoriu minim asupra densității minerale osoase, dar nu și asupra oricăror altor parametri relevanți pentru creșterea osoasă, ceea ce a sugerat că sacubitril nu are un efect relevant la nivel osos la pacienții adulți în condiții normale. Cu toate acestea, nu poate fi exclusă o interferență ușoară și tranzitorie a sacubitril în faza inițială a vindecării fracturilor la adulți.

Valsartan

La șobolanii tineri tratați cu valsartan (zilele 7 la 70 după naștere), doze mici de 1 mg/kg și zi au produs modificări renale ireversibile persistente care au constat în nefropatie tubulară (uneori însoțită de necroză epitelială tubulară) și dilatare pelviană. Aceste modificări renale reprezintă un efect farmacologic exagerat anticipat care convertește inhibitorii enzimei și blocanții de tip 1 ai angiotensinei II; astfel de efecte sunt observate dacă șobolanii sunt tratați în primele 13 zile de viață. Această perioadă coincide cu 36 săptămâni de gestație la om, care ocazional se poate prelungi până la 44 săptămâni de la concepție la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Hidroxiopropilceluloză cu substituție redusă
Crospovidonă, tip A
Stearat de magneziu
Talc
Siliciu coloidal anhidru

Învelișul filmat

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate filmate
Hipromeloză, tip substituție 2910 (3 mPa·s)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 4000
Talc
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)

Neparvis 49 mg/51 mg comprimate filmate
Hipromeloză, tip substituție 2910 (3 mPa·s)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 4000
Talc
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)

Neparvis 97 mg/103 mg comprimate filmate
Hipromeloză, tip substituție 2910 (3 mPa·s)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 4000
Talc
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PVDC/aluminiu. Un blister conține 10 sau 14 comprimate filmate.

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate filmate

Mărimi de ambalaj: 14, 20, 28 sau 56 comprimate filmate și ambalaje multiple conținând 196 (7x28) comprimate filmate.

Neparvis 49 mg/51 mg comprimate filmate

Mărimi de ambalaj: 14, 20, 28 sau 56 comprimate filmate și ambalaje multiple conținând 168 (3x56) sau 196 (7x28) comprimate filmate.

Neparvis 97 mg/103 mg comprimate filmate

Mărimi de ambalaj: 14, 20, 28 sau 56 comprimate filmate și ambalaje multiple conținând 168 (3x56) sau 196 (7x28) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate filmate

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

Neparvis 49 mg/51 mg comprimate filmate

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

Neparvis 97 mg/103 mg comprimate filmate

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

26 mai 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

| Condiții pentru autorizația de punere pe piață | Data de finalizare | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------|-----|------|-------|------|-------|----------|-----|------|-------|------|-------|------------|----|------|-------|------|-------|------------|-----|------|-------|------|-------|-------------|----|------|-------|------|-------|-------------------------------|
| Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să se asigure că procesele de fabricație ale substanțelor active utilizate în medicamentele lor sunt reevaluate prin prisma riscului potențial de formare a N-nitrozaminelor și sunt modificate, după caz, pentru a reduce la minimum posibil contaminarea cu nitrozamine. | În termen de 2 ani de la decizia Comisiei | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să asigure, pentru toate N-nitrozaminele, instituirea unei strategii de control pentru loturile de substanțe active utilizate pentru medicamentele în cauză. | La momentul deciziei Comisiei | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>În cazul N-nitrozodimetilaminei (NDMA) și al N-nitrozodietilaminei (NDEA), deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să introducă următoarele specificații pentru substanța activă:</p> <p>1) Limitele pentru NDMA și NDEA precizate mai jos trebuie să fie puse în aplicare pentru o perioadă de tranziție de 2 ani:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Substanța activă*</th> <th>Doza zilnică max. (mg)</th> <th>NDEA Limita în ng/zi</th> <th>NDEA Limita în ppm în IFA</th> <th>NDMA Limita în ng/zi</th> <th>NDMA Limita în ppm în IFA</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><i>* Aceste limite nu se aplică loturilor în care au fost identificate simultan mai multe dintre N-nitrozaminele menționate mai sus; aceste loturi trebuie respinse.</i></p> <p>2) După perioada de tranziție de 2 ani se va aplica o limită maximă de 0,03 ppm pentru NDMA și NDEA.</p> | Substanța activă* | Doza zilnică max. (mg) | NDEA Limita în ng/zi | NDEA Limita în ppm în IFA | NDMA Limita în ng/zi | NDMA Limita în ppm în IFA | 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 | La momentul deciziei Comisiei |
| Substanța activă* | Doza zilnică max. (mg) | NDEA Limita în ng/zi | NDEA Limita în ppm în IFA | NDMA Limita în ng/zi | NDMA Limita în ppm în IFA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | În termen de 2 ani de la decizia Comisiei | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON A UNITĂȚII COMERCIALE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate filmate
sacubitril/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat 24 mg/26 mg conține sacubitril 24,3 mg și valsartan 25,7 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

14 comprimate filmate
20 comprimate filmate
28 comprimate filmate
56 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

| | |
|------------------|-----------------------|
| EU/1/16/1103/001 | 28 comprimate filmate |
| EU/1/16/1103/008 | 14 comprimate filmate |
| EU/1/16/1103/009 | 20 comprimate filmate |
| EU/1/16/1103/010 | 56 comprimate filmate |

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Neparvis 24 mg/26 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate filmate
sacubitril/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat 24 mg/26 mg conține sacubitril 24,3 mg și valsartan 25,7 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Ambalaj colectiv: 196 (7 cutii a 28) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1103/017 196 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Neparvis 24 mg/26 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIA INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate filmate
sacubitril/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat 24 mg/26 mg conține sacubitril 24,3 mg și valsartan 25,7 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1103/017 196 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Neparvis 24 mg/26 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate
sacubitril/valsartan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON A UNITĂȚII COMERCIALE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Neparvis 49 mg/51 mg comprimate filmate
sacubitril/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat 49 mg/51 mg conține sacubitril 48,6 mg și valsartan 51,4 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

14 comprimate filmate
20 comprimate filmate
28 comprimate filmate
56 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

| | |
|------------------|-----------------------|
| EU/1/16/1103/002 | 28 comprimate filmate |
| EU/1/16/1103/003 | 56 comprimate filmate |
| EU/1/16/1103/011 | 14 comprimate filmate |
| EU/1/16/1103/012 | 20 comprimate filmate |

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Neparvis 49 mg/51 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Neparvis 49 mg/51 mg comprimate filmate
sacubitril/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat 49 mg/51 mg conține sacubitril 48,6 mg și valsartan 51,4 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Ambalaj colectiv: 168 (3 cutii a 56) comprimate filmate

Ambalaj colectiv: 196 (7 cutii a 28) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

| | |
|------------------|------------------------|
| EU/1/16/1103/004 | 168 comprimate filmate |
| EU/1/16/1103/013 | 196 comprimate filmate |

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Neparvis 49 mg/51 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Neparvis 49 mg/51 mg comprimate filmate
sacubitril/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEISUBSTANȚE (LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat 49 mg/51 mg conține sacubitril 48,6 mg și valsartan 51,4 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa.
56 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

| | |
|------------------|------------------------|
| EU/1/16/1103/004 | 168 comprimate filmate |
| EU/1/16/1103/013 | 196 comprimate filmate |

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Neparvis 49 mg/51 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Neparvis 49 mg/51 mg comprimate
sacubitril/valsartan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON A UNITĂȚII COMERCIALE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Neparvis 97 mg/103 mg comprimate filmate
sacubitril/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat 97 mg/103 mg conține sacubitril 97,2 mg și valsartan 102,8 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

14 comprimate filmate
20 comprimate filmate
28 comprimate filmate
56 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

| | |
|------------------|-----------------------|
| EU/1/16/1103/005 | 28 comprimate filmate |
| EU/1/16/1103/006 | 56 comprimate filmate |
| EU/1/16/1103/014 | 14 comprimate filmate |
| EU/1/16/1103/015 | 20 comprimate filmate |

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Neparvis 97 mg/103 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Neparvis 97 mg/103 mg comprimate filmate
sacubitril/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat 97 mg/103 mg conține sacubitril 97,2 mg și valsartan 102,8 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Ambalaj colectiv: 168 (3 cutii a 56) comprimate filmate

Ambalaj colectiv: 196 (7 cutii a 28) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

| | |
|------------------|------------------------|
| EU/1/16/1103/007 | 168 comprimate filmate |
| EU/1/16/1103/016 | 196 comprimate filmate |

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Neparvis 97 mg/103 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Neparvis 97 mg/103 mg comprimate filmate
sacubitril/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat 97 mg/103 mg conține sacubitril 97,2 mg și valsartan 102,8 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa.
56 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

| | |
|------------------|------------------------|
| EU/1/16/1103/007 | 168 comprimate filmate |
| EU/1/16/1103/016 | 196 comprimate filmate |

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Neparvis 97 mg/103 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Neparvis 97 mg/103 mg comprimate
sacubitril/valsartan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate filmate
Neparvis 49 mg/51 mg comprimate filmate
Neparvis 97 mg/103 mg comprimate filmate
sacubitril/valsartan

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Neparvis și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Neparvis
3. Cum să luați Neparvis
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Neparvis
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Neparvis și pentru ce se utilizează

Neparvis este un medicament cunoscut ca fiind un inhibitor al receptorului angiotensinei și neprilizinei. Acesta se disociază în două substanțe active, sacubitril și valsartan.

Neparvis este utilizat pentru tratarea unui tip de insuficiență cardiacă de lungă durată la adulți.

Acest tip de insuficiență cardiacă apare atunci când inima este slăbită și nu poate pompa suficient sânge la plămâni și restul organismului. Cele mai frecvente simptome ale insuficienței cardiace sunt respirație întretăiată, oboseală și umflare a gleznelor.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Neparvis

Nu luați Neparvis:

- dacă sunteți alergic la sacubitril, valsartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). Dacă considerați că este posibil să fiți alergic la oricare dintre componentele acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Neparvis.
- dacă luați un alt tip de medicament numit inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (de exemplu, enalapril, lisinopril sau ramipril). Inhibitorii ECA sunt utilizați pentru tratarea tensiunii arteriale mari sau insuficienței cardiace. Dacă ați luat un inhibitor ECA, lăsați să treacă 36 ore de la ultima doză administrată înainte de a începe să luați Neparvis (vezi „Neparvis împreună cu alte medicamente”).

- dacă dumneavoastră sau un membru al familiei dumneavoastră ați avut vreodată o reacție numită angioedem (umflare a feței, buzelor, limbii și/sau gâtului, dificultăți la respirație) atunci când luați un inhibitor ECA sau un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA) (cum sunt valsartan, telmisartan sau irbesartan).
- dacă aveți diabet zaharat sau o funcție afectată a rinichilor și sunteți tratat cu un medicament care conține aliskiren și care scade tensiunea arterială (vezi „Neparvis împreună cu alte medicamente”).
- dacă aveți boală severă de rinichi.
- dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni (de asemenea, este mai bine să se evite administrarea acestui medicament în primele luni de sarcină, vezi „Sarcina și alăptarea”).

Dacă oricare dintre cele de mai sus vi se potrivește, nu luați Neparvis și adresați-vă medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Neparvis, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- dacă sunteți tratat cu un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA) sau aliskiren (vezi „Nu luați Neparvis”).
- dacă ați avut vreodată angioedem (vezi „Nu luați Neparvis” și pct. 4 „Reacții adverse posibile”).
- dacă aveți tensiune arterială mică sau luați orice alte medicamente care scad tensiunea arterială (de exemplu, un diuretic) sau aveți vărsături sau diaree, mai ales dacă aveți vârsta de 65 ani sau peste sau dacă aveți boală de rinichi sau tensiune arterială mică.
- dacă aveți o boală severă a rinichilor.
- dacă sunteți deshidratat .
- dacă artera dumneavoastră renală s-a îngustat.
- dacă aveți o boală a ficatului.

Este posibil ca, în timpul tratamentului cu Neparvis, medicul dumneavoastră să verifice, la intervale regulate, cantitatea de potasiu din sângele dumneavoastră.

Dacă oricare dintre cele de mai sus vi se potrivește, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua Neparvis.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) deoarece nu a fost studiat la această categorie de vârstă.

Neparvis împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Poate fi necesară modificarea dozei, luarea altor măsuri de precauție sau chiar oprirea administrării unuia dintre medicamente. Acest lucru are o importanță deosebită în cazul următoarelor medicamente:

- inhibitori ECA. Nu luați Neparvis împreună cu inhibitori ECA. Dacă ați luat un inhibitor ECA, lăsați să treacă 36 ore de la ultima doză administrată înainte de a începe să luați Neparvis (vezi „Nu luați Neparvis”). Dacă opriți administrarea Neparvis, lăsați să treacă 36 ore de la ultima doză administrată de Neparvis înainte de a începe să luați un inhibitor ECA.
- alte medicamente utilizate pentru a trata insuficiența cardiacă sau pentru a scădea tensiunea arterială, cum sunt blocanți ai receptorilor angiotensinei sau aliskiren (vezi „Nu luați Neparvis”).
- unele medicamente cunoscute sub denumirea de statine care sunt utilizate pentru a scădea valorile mari ale colesterolului (de exemplu, atorvastatin).
- sildenafil, un medicament utilizat pentru a trata disfuncția erectilă sau tensiunea pulmonară crescută.
- medicamente care cresc cantitatea de potasiu din sânge. Acestea includ suplimente de potasiu, substitute de sare care conțin potasiu, medicamente care economisesc potasiul și heparină.

- analgezice de tipul cunoscut sub denumirea de medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) sau inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (Cox-2). Dacă luați unul dintre aceste medicamente, este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă verifice funcția rinichilor atunci când începeți sau vi se modifică tratamentul (vezi „Atenționări și precauții”).
- litiu, un medicament utilizat pentru a trata unele tipuri de boli psihice.
- furosemid, un medicament care aparține tipului de medicamente cunoscute sub denumirea de diuretice, care sunt utilizate pentru a crește cantitatea de urină pe care o produceți.
- nitroglicerină, un medicament utilizat pentru a trata angina.
- unele tipuri de antibiotice (grupa rifamicină), ciclosporină (utilizată pentru a preveni respingerea organelor transplantate) sau medicamente antivirale cum este ritonavir (utilizat pentru a trata HIV/SIDA).
- metformină, medicament utilizat pentru a trata diabetul zaharat.

Dacă oricare dintre cele de mai sus vi se potrivește, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua Neparvis.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. În mod normal, medicul dumneavoastră vă va recomanda să opriți administrarea acestui medicament înainte de a rămâne gravidă sau imediat ce ați aflat că sunteți gravidă și vă va prescrie un alt medicament în loc de Neparvis. Acest medicament nu este recomandat în primele luni de sarcină și nu trebuie luat atunci când sarcina are peste 3 luni deoarece poate avea efecte nocive grave asupra copilului dumneavoastră dacă este utilizat după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Neparvis nu este recomandat pentru mamele care alăptează. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe punctul de a începe alăptarea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Înainte de a conduce un vehicul, de a folosi utilaje sau echipamente sau de a derula alte activități care necesită concentrare, asigurați-vă că știți cum vă afectează Neparvis. Dacă vă simțiți amețit sau foarte obosit în timpul administrării acestui medicament, nu conduceți vehicule, nu mergeți pe bicicletă sau nu folosiți alte unelte sau utilaje.

3. Cum să luați Neparvis

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

De obicei, veți începe cu administrarea a 24 mg/26 mg sau 49 mg/51 mg de două ori pe zi (un comprimat dimineața și un comprimat seara). Medicul dumneavoastră va decide doza dumneavoastră inițială exactă în funcție de medicamentele pe care le-ați luat anterior. Medicul dumneavoastră vă va ajusta doza în funcție de cum răspundeți la tratament până se stabilește doza optimă pentru dumneavoastră.

Doza țintă recomandată uzuală este de 97 mg/103 mg de două ori pe zi (un comprimat dimineața și un comprimat seara).

Pacienții care iau Neparvis pot prezenta tensiune arterială mică (amețeli, stare de amețeală), o valoare mare a potasiului din sânge (care este depistat atunci când medicul efectuează analize ale sângelui) sau funcție redusă a rinichilor. Dacă apare oricare dintre acestea, medicul dumneavoastră poate reduce doza din orice alt medicament pe care îl luați, vă poate reduce temporar doza de Neparvis sau poate întrerupe definitiv tratamentul dumneavoastră cu Neparvis.

Înghițiți comprimatele cu un pahar cu apă. Puteți lua Neparvis cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult Neparvis decât trebuie

Dacă ați luat din greșeală prea multe comprimate Neparvis sau dacă altcineva a luat comprimatele dumneavoastră, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră. Dacă prezentați amețeli severe și/sau leșin, spuneți medicului dumneavoastră cât mai repede posibil și întindeți-vă.

Dacă uitați să luați Neparvis

Se recomandă să luați medicamentul la aceeași oră din zi. Totuși, dacă uitați să luați o doză, luați doza următoare la ora programată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Neparvis

Întreruperea tratamentului cu Neparvis poate duce la agravarea bolii dumneavoastră. Nu întrerupeți administrarea medicamentului dacă medicul dumneavoastră nu vă recomandă acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave.

- Opriti administrarea Neparvis și solicitați imediat asistență medicală dacă ați observat orice umflare a feței, buzelor, limbii și/sau gâtului, ceea ce poate cauza dificultăți la respirație sau înghițire. Acestea pot fi semne ale angioedemului (o reacție adversă mai puțin frecventă – poate afecta până la 1 din 100 persoane).

Alte reacții adverse posibile:

Dacă oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai jos devin grave, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane):

- tensiune arterială mică (amețeli, confuzie)
- valoare crescută a potasiului din sânge (care apare la o analiză a sângelui)
- funcție scăzută a rinichilor (insuficiență renală)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- tuse
- amețeli
- diaree
- cantitate scăzută a globulelor roșii din sânge (în urma unei analize a sângelui)
- oboseală
- insuficiență renală (acută) (tulburare severă a rinichilor)
- valoare scăzută a potasiului din sânge (care apare la o analiză a sângelui)
- durere de cap
- leșin
- slăbiciune
- stare de rău (greață)
- tensiune arterială mică (amețeli, stare de amețelă) atunci când treceți de la poziția șezândă la poziția verticală
- gastrită (durere de stomac, greață)
- senzație de învârtire
- cantitate scăzută a zahărului din sânge (în urma unei analize a sângelui)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- reacție alergică, însoțită de erupții pe piele și mâncărime
- amețeli atunci când se trece de la poziția șezândă la poziția verticală

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Neparvis

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu utilizați niciun ambalaj Neparvis care este deteriorat sau prezintă semne că s-a umblat la el.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Neparvis

- Substanțele active sunt sacubitril și valsartan.
 - Fiecare comprimat filmat 24 mg/26 mg conține sacubitril 24,3 mg și valsartan 25,7 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).
 - Fiecare comprimat filmat 49 mg/51 mg conține sacubitril 48,6 mg și valsartan 51,4 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).
 - Fiecare comprimat filmat 97 mg/103 mg conține sacubitril 97,2 mg și valsartan 102,8 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).
- Celelalte componente ale nucleului comprimatului sunt celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză cu substituție redusă, crospovidonă, stearat de magneziu, talc și siliciu coloidal anhidru.
- Învelișul comprimatelor de 24 mg/26 mg și 97 mg/103 mg conține hipromeloză, dioxid de titan (E171), Macrogol 4000, talc, oxid roșu de fer (E172) și oxid negru de fer (E172).
- Învelișul comprimatelor de 49 mg/51 mg conține hipromeloză, dioxid de titan (E171), Macrogol 4000, talc, oxid roșu de fer (E172) și oxid galben de fer (E172).

Cum arată Neparvis și conținutul ambalajului

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate filmate sunt comprimate ovale, de culoare alb-violet, cu „NVR” înscris pe o parte și „LZ” pe cealaltă parte. Dimensiunile aproximative ale comprimatului 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg comprimate filmate sunt comprimate ovale, de culoare galben pal, cu „NVR” înscris pe o parte și „L1” pe cealaltă parte. Dimensiunile aproximative ale comprimatului 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg comprimate filmate sunt comprimate ovale, de culoare roz-pal, cu „NVR” înscris pe o parte și „L11” pe cealaltă parte. Dimensiunile aproximative ale comprimatului 15,1 mm x 6,0 mm.

Comprimatele sunt disponibile în ambalaje din PVC/PVDC/aluminiu cu blistere a câte 14, 20, 28 sau 56 comprimate și ambalaje colective a câte 196 comprimate (7 cutii a câte 28 comprimate).

Comprimatele de 49 mg/51 mg și 97 mg/103 mg sunt, de asemenea, disponibile în ambalaje colective a câte 168 comprimate (3 ambalaje a 56 comprimate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.