

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Neparvis 24 mg/26 mg filmom obalené tablety
Neparvis 49 mg/51 mg filmom obalené tablety
Neparvis 97 mg/103 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Neparvis 24 mg/26 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 24,3 mg sakubitrilu a 25,7 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

Neparvis 49 mg/51 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 48,6 mg sakubitrilu a 51,4 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

Neparvis 97 mg/103 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 97,2 mg sakubitrilu a 102,8 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Neparvis 24 mg/26 mg filmom obalené tablety

Fialovobiela oválna bikonvexná filmom obalená tableta so skosenými hranami, bez deliacej ryhy, s vyrazeným označením „NVR“ na jednej strane a „LZ” na druhej strane. Približné rozmery tabliet 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg filmom obalené tablety

Bledožltá oválna bikonvexná filmom obalená tableta so skosenými hranami, bez deliacej ryhy, s vyrazeným označením „NVR“ na jednej strane a „L1” na druhej strane. Približné rozmery tabliet 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg filmom obalené tablety

Bledoružová oválna bikonvexná filmom obalená tableta so skosenými hranami, bez deliacej ryhy, s vyrazeným označením „NVR“ na jednej strane a „L11” na druhej strane. Približné rozmery tabliet 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Neparvis je indikovaný dospelým pacientom na liečbu symptomatického chronického zlyhávania srdca so zníženou ejekčnou frakciou (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná začiatková dávka Neparvisu je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denne, s výnimkou situácií opísaných nižšie. Dávka sa má zdvojnásobiť po 2-4 týždňoch na cieľovú dávku jednej tablety 97 mg/103 mg dvakrát denne, podľa toho, ako pacient znáša liečbu (pozri časť 5.1).

Ak sa u pacientov vyskytnú problémy so znášanlivosťou (systolický tlak krvi [STK] ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenzia, hyperkaliémia, porucha funkcie obličiek), odporúča sa úprava dávkovania súbežne podávaných liekov, dočasná titrácia dávky nadol alebo ukončenie podávania Neparvisu (pozri časť 4.4).

V klinickom skúšaní PARADIGM-HF sa Neparvis podával v kombinácii s inými druhmi liečby zlyhávania srdca namiesto inhibítora ACE alebo iného blokátora receptora angiotenzínu II (ARB, angiotensin II receptor blocker) (pozri časť 5.1). Obmedzené skúsenosti sú u pacientov, ktorí v súčasnosti neužívajú inhibítora ACE alebo ARB, alebo užívajú nízke dávky týchto liekov, preto sa u týchto pacientov odporúča začiatková dávka 24 mg/26 mg dvakrát denne a pomalá titrácia dávky (zdvojnásobenie každé 3-4 týždne) (pozri „Titration“ v časti 5.1).

Liečba sa nemá začať u pacientov s koncentráciou draslíka v sére $>5,4$ mmol/l alebo s STK <100 mmHg (pozri časť 4.4). Začiatková dávka 24 mg/26 mg dvakrát denne sa má zväziť u pacientov s STK ≥ 100 až 110 mmHg.

Neparvis sa nemá podávať súbežne s inhibítormi ACE alebo s ARB. Vzhľadom na možné riziko angioedému pri súbežnom užívaní s inhibítormi ACE sa jeho podávanie nesmie začať skôr ako 36 hodín od ukončenia liečby inhibítormi ACE (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

Valsartan, ktorý je súčasťou Neparvisu, má vyššiu biologickú dostupnosť ako valsartan, ktorý je na trhu v iných tabletových liekových formách (pozri časť 5.2).

Ak sa vynechá dávka, pacient má užiť ďalšiu dávku v plánovanom čase.

Osobitné populácie

Staršia populácia

Dávka sa má upraviť podľa funkcie obličiek staršieho pacienta.

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná úprava dávky u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (odhadnutá hodnota glomerulárnej filtrácie [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m²). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR <30 -60 ml/min/1,73 m²) sa má zväziť začiatková dávka je 24 mg/26 mg dvakrát denne. Keďže u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) sú veľmi obmedzené klinické skúsenosti (pozri časť 5.1), Neparvis sa má u nich používať s opatrnosťou a odporúča sa začiatková dávka 24 mg/26 mg dvakrát denne. Nie sú skúsenosti u pacientov v terminálnom štádiu choroby obličiek a použitie Neparvisu sa u nich neodporúča.

Porucha funkcie pečene

Pri podávaní Neparvisu pacientom s ľahkou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky. Klinické skúsenosti sú obmedzené u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) alebo s hodnotami AST/ALT, ktoré sú viac ako dvojnásobkom hornej hranice normálneho rozmedzia. Neparvis sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou a odporúčaná začiatková dávka u nich je 24 mg/26 mg dvakrát denne (pozri časti 4.4 a 5.2). Neparvis je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, biliárnou cirhózou alebo cholestázou (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Neparvisu u detí a dospelých vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Neparvis sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Tablety sa musia zapíť pohárom vody.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Súbežné užívanie s inhibítormi ACE (pozri časti 4.4 a 4.5). Neparvis sa nesmie podávať skôr ako 36 hodín od ukončenia liečby inhibítorom ACE.
- Údaj o angioedéme súvisiacom s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE alebo ARB v anamnéze (pozri časť 4.4).
- Dedičný alebo idiopatický angioedém (pozri časť 4.4).
- Súbežné užívanie s liekmi obsahujúcimi aliskiren u pacientov s diabetes mellitus alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Ťažká porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza (pozri časť 4.2).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

- Kombinácia Neparvisu s inhibítorom ACE je kontraindikovaná pre zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.3). Neparvis sa nesmie začať podávať skôr ako 36 hodín od užitia poslednej dávky pri liečbe inhibítorom ACE. Ak sa liečba Neparvisom ukončí, liečba inhibítorom ACE sa nesmie začať skôr ako 36 hodín od poslednej dávky Neparvisu (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.5).
- Kombinácia Neparvisu s priamymi inhibítormi renínu, napr. aliskirenom, sa neodporúča (pozri časť 4.5). Kombinácia Neparvisu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.3 a 4.5).
- Neparvis obsahuje valsartan, preto sa nemá podávať súbežne s iným liekom obsahujúcim ARB (pozri časti 4.2 a 4.5).

Hypotenzia

Liečba sa nemá začať, ak STK nie je ≥ 100 mmHg. Pacienti s STK < 100 mmHg sa nesledovali (pozri časť 5.1). U pacientov liečených Neparvisom v klinických skúšaniach boli hlásené prípady symptomatickej hypotenzie (pozri časť 4.8), hlavne u pacientov vo veku ≥ 65 rokov, pacientov s chorobou obličiek a u pacientov s nízkym STK (< 112 mmHg). Na začiatku liečby alebo počas titrácie dávky Neparvisu sa má rutinne kontrolovať tlak krvi. Ak sa objaví hypotenzia, odporúča sa dočasná titrácia nadol alebo ukončenie podávania Neparvisu (pozri časť 4.2). Má sa uvážiť úprava dávky diuretík, súbežne užívaných antihypertenzív a liečba iných príčin hypotenzie (napr. hypovolémie). Symptomatická hypotenzia sa pravdepodobnejšie objaví vtedy, ak u pacienta došlo k deplécii objemu spôsobenej napr. diuretickou liečbou, obmedzením soli v strave, hnačkou alebo vracaním. Deplécia sodíka a/alebo objemu sa má upraviť pred začiatkom liečby Neparvisom, avšak toto nápravné opatrenie sa musí dôkladne zvážiť vzhľadom na riziko objemového preťaženia.

Porucha funkcie obličiek

Vyhodnotenie stavu pacienta so zlyhávaním srdca má vždy zahŕňať posúdenie funkcie obličiek. U pacientov s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek je vyššie riziko vzniku hypotenzie (pozri časť 4.2). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhad GFR < 30 ml/min/1,73 m²) sú veľmi obmedzené klinické skúsenosti a u týchto pacientov môže byť najvyššie riziko hypotenzie (pozri časť 4.2). Nie sú skúsenosti u pacientov v terminálnom štádiu choroby obličiek a použitie Neparvisu sa u nich neodporúča.

Zhoršenie funkcie obličiek

Užívanie Neparvisu sa môže spájať so znížením funkcie obličiek. Riziko môže ďalej zvyšovať dehydratácia alebo súbežné užívanie nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) (pozri časť 4.5). Titrácia nadol sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyskytne klinicky významný pokles funkcie obličiek.

Hyperkaliémia

Liečba sa nemá začať, ak je koncentrácia draslíka v sére $> 5,4$ mmol/l. Užívanie Neparvisu sa môže spájať so zvýšením rizika hyperkaliémie, hoci sa môže vyskytnúť aj hypokaliémia (pozri časť 4.8). Odporúča sa sledovať koncentráciu draslíka v sére, hlavne u pacientov s rizikovými faktormi, napr. poruchou funkcie obličiek, diabetes mellitus či hypoaldosteronizmom, u pacientov s vysokým príjmom draslíka v strave alebo počas liečby antagonistami mineralokortikoidov (pozri časť 4.2). Ak sa u pacientov vyvinie klinicky závažná hyperkaliémia, odporúča sa úprava dávkovania súbežne užívaných liekov, alebo dočasná titrácia nadol alebo ukončenie podávania Neparvisu. Ak je koncentrácia draslíka v sére $> 5,4$ mmol/l, má sa zvážiť ukončenie liečby.

Angioedém

U pacientov liečených Neparvisom bol hlásený angioedém. Ak sa objaví angioedém, podávanie Neparvisu sa má okamžite ukončiť a má sa podať vhodná liečba a zabezpečiť sledovanie až do úplného a trvalého vymiznutia prejavov a príznakov. Liek sa nesmie znovu podať. V prípadoch potvrdeného angioedému, keď sa edém obmedzil iba na tvár a pery, stav sa zvyčajne upravil bez liečby, hoci antihistaminiká boli prospešné pri zmiernení príznakov.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť smrteľný. Pri postihnutí jazyka, hlasivky alebo hrtana, ktoré pravdepodobne spôsobí nepriechodnosť dýchacích ciest, sa má ihneď podať vhodná liečba, napr. roztok adrenalínu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) a/alebo vykonať opatrenia potrebné na zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest.

Pacienti s angioedémom v anamnéze sa nesledovali. Keďže u nich môže byť vyššie riziko angioedému, odporúča sa opatrnosť, ak sa Neparvis používa u takýchto pacientov. Neparvis je kontraindikovaný u pacientov so známymi údajmi o angioedéme súvisiacom s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE alebo ARB v anamnéze, alebo s dedičným alebo idiopatickým angioedémom (pozri časť 4.3).

Černošskí pacienti majú zvýšenú náchylnosť na vznik angioedému (pozri časť 4.8).

Pacienti so stenózou obličkových artérií

Neparvis môže zvyšovať koncentrácie močoviny v krvi a kreatinínu v sére u pacientov s bilaterálnou alebo unilaterálnou stenózou obličkových artérií. U pacientov so stenózou obličkovej artérie je potrebná opatrnosť a odporúča sa sledovanie funkcie obličiek.

Pacienti s funkčnou triedou IV podľa klasifikácie NYHA

Opatrnosť je potrebná na začiatku liečby Neparvisom u pacientov s funkčnej triedou IV podľa klasifikácie NYHA vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti u tejto populácie.

Nátriuretický peptid typu B (BNP)

BNP nie je vhodným biomarkerom srdcového zlyhávania u pacientov liečených Neparvisom, pretože je to substrát neprilyzínu (pozri časť 5.1).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Klinické skúsenosti sú obmedzené u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) alebo s hodnotami AST/ALT, ktoré sú viac ako dvojnásobkom hornej hranice normálneho rozmedzia. U týchto pacientov sa môže zvýšiť expozícia a bezpečnosť nie je stanovená. Pri používaní u týchto pacientov sa preto odporúča opatrnosť (pozri časti 4.2 a 5.2). Neparvis je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, biliárnou cirhózou alebo cholestázou (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 4.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie, ktoré majú za následok kontraindikáciu

Inhibítory ACE

Súbežné užívanie Neparvisu a inhibítorov ACE je kontraindikované, pretože súbežná inhibícia neprilyzínu (NEP) a ACE môže zvýšiť riziko angioedému. Liečba Neparvisom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín od užitia poslednej dávky inhibítora ACE. Liečba inhibítorom ACE sa nesmie začať skôr ako 36 hodín od poslednej dávky Neparvisu (pozri časti 4.2 a 4.3).

Aliskiren

Súbežné užívanie Neparvisu a liekov obsahujúcich aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časť 4.3). Kombinácia Neparvisu s priamymi inhibítormi renínu, napr. aliskirenom, sa neodporúča (pozri časť 4.4). Kombinácia Neparvisu s aliskirenom sa môže spájať s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako je hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) (pozri časti 4.3 a 4.4).

Interakcie, pre ktoré sa súbežné použitie neodporúča

Neparvis obsahuje valsartan, preto sa nemá podávať súbežne s iným liekom obsahujúcim ARB (pozri časť 4.4).

Interakcie vyžadujúce opatnosť

Substráty OATP1B1 a OATP1B3, napr. statíny

Údaje *in vitro* naznačujú, že sakubitril inhibuje transportéry OATP1B1 a OATP1B3. Neparvis preto môže zvyšovať systémovú expozíciu substrátom OATP1B1 a OATP1B3, napr. statínom. Súbežné podávanie Neparvisu zvýšilo C_{\max} atorvastatínu a jeho metabolitov až 2-násobne a AUC až 1,3-násobne. Pri súbežnom podávaní Neparvisu so statínmi potrebná opatnosť. Žiadna klinicky významná lieková interakcia sa nepozorovala pri súbežnom podávaní simvastatínu a Neparvisu.

Inhibítory PDE5 vrátane sildenafilu

Pridanie jednorazovej dávky sildenafilu k Neparvisu v rovnovážnom stave sa u pacientov s hypertenziou spájalo s významne vyšším poklesom krvného tlaku v porovnaní s podávaním samotného Neparvisu. Preto je na začiatku podávania sildenafilu alebo iného inhibítora PDE5 pacientom liečeným Neparvisom potrebná opatnosť.

Draslík

Súbežné užívanie diuretík šetriacich draslík (triamterenu, amiloridu), antagonistov mineralokortikoidov (napr. spironolaktónu, eplerenónu), doplnkov draslíka, náhrad soli obsahujúcich draslík, alebo iných látok (napr. heparínu) môže viesť k zvýšeniu draslíka v sére a zvýšeniu kreatinínu v sére. Sledovanie draslíka v sére sa odporúča, ak sa Neparvis podáva súbežne s týmito látkami (pozri časť 4.4).

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (COX-2)

U starších pacientov, pacientov s depléciou objemu (vrátane pacientov liečených diuretikami) alebo u pacientov so zníženou funkciou obličiek môže súbežné užívanie Neparvisu a NSAID viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek. Preto sa sledovanie funkcie obličiek odporúča na začiatku alebo pri úprave liečby u pacientov liečených Neparvisom, ktorí súbežne užívajú NSAID (pozri časť 4.4).

Lítium

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE alebo s antagonistami receptora angiotenzínu II bolo hlásené reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a toxicity lítia. Interakcie medzi Neparvisom a lítiom sa neskúmali. Preto sa táto kombinácia neodporúča. Ak je táto kombinácia nutná, odporúča sa dôkladné sledovanie koncentrácie lítia v sére. Ak sa používa aj diuretikum, riziko toxicity lítia sa môže ďalej zvyšovať.

Furosemid

Súbežné podávanie Neparvisu a furosemidu nemalo vplyv na farmakokinetiku Neparvisu, ale znížilo C_{\max} furosemidu o 50 % a AUC furosemidu o 28 %. Zatiaľ čo množstvo moču sa významne nezmenilo, vylučovanie sodíka močom sa do 4 hodín a 24 hodín od súčasného podania znížilo. Priemerná denná dávka furosemidu u pacientov liečených Neparvisom sa oproti východiskovej dávke nezmenila do konca klinického skúšania PARADIGM-HF.

Nitráty, napr. glyceroltrinitrát

Pokiaľ ide o zníženie krvného tlaku, medzi Neparvisom a intravenózne podávaným glyceroltrinitrátom nebola lieková interakcia. Súbežné podávanie glyceroltrinitrátu a Neparvisu sa spájalo s rozdielom srdcovej frekvencie 5 bpm v porovnaní s podávaním samotného glyceroltrinitrátu. Podobný účinok na srdcovú frekvenciu sa môže vyskytnúť, keď sa Neparvis podáva súbežne so sublinguálne, perorálne alebo transdermálne používanými nitrátmi. Spravidla sa nevyžaduje úprava dávky.

Transportéry OATP a MRP2

Aktívny metabolit sakubitrilu (LBQ657) a valsartan sú substráty OATP1B1, OATP1B3, OAT1 a OAT3; valsartan je tiež substrát MRP2. Preto súbežné podávanie Neparvisu s inhibítormi OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (napr. rifampicínom, cyklosporínom), OAT1 (napr. tenofovirom, cidofovirom) alebo MRP2 (napr. ritonavirom) môže zvýšiť systémovú expozíciu LBQ657 alebo valsartanu. Primeraná pozornosť sa má venovať začiatku alebo ukončeniu súbežnej liečby takýmito liekmi.

Metformín

Súbežné podávanie Neparvisu a metformínu znížilo C_{max} aj AUC metformínu o 23 %. Klinický význam týchto zistení nie je známy. Preto na začiatku liečby Neparvisom u pacientov užívajúcich metformín sa má vyhodnotiť klinický stav pacienta.

Žiadna významná interakcia

Žiadna klinicky významná lieková interakcia sa nepozorovala, keď sa Neparvis podával súbežne s digoxínom, warfarínom, hydrochlorotiazidom, amlodipínom, omeprazolom, karvedilolom alebo s kombináciou levonorgestrel/etinylestradiol.

Interakcie s CYP 450

Štúdie metabolizmu *in vitro* ukazujú, že potenciál pre liekové interakcie na báze CYP 450 je nízky, pretože metabolizmus Neparvisu prostredníctvom enzýmov CYP 450 je obmedzený. Neparvis neindukuje ani neinhibuje enzýmy CYP 450.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie Neparvisu sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3).

Valsartan

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity neboli jednoznačné; avšak malé zvýšenie rizika nemožno vylúčiť. Zatiaľ čo nie sú kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri ARB, podobné riziko môže existovať pri tejto skupine liekov. Pokiaľ sa ďalšia liečba ARB nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívne spôsoby liečby hypertenzie, ktoré majú potvrdený profil bezpečnosti pri používaní počas gravidity. Keď sa diagnostikuje gravidita, liečba ARB sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba. Je známe, že expozícia ARB pri liečbe počas druhého a tretieho trimestra u ľudí má fétotoxické účinky (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a toxické účinky u novorodencov (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia).

Ak dôjde k expozícii ARB od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky. Dojčatá, ktorých matky užívali ARB, je potrebné dôsledne sledovať pre hypotenziu (pozri časť 4.3).

Sakubitril

Nie sú k dispozícii údaje o použití sakubitrilu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Neparvis

Nie sú k dispozícii údaje o použití Neparvisu u gravidných žien. Štúdie s Neparvisom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa Neparvis vylučuje do ľudského mlieka. Zložky Neparvisu, sakubitril a valsartan, sa vylučovali do mlieka dojčiacich samíc potkana (pozri časť 5.3). Pre možné riziko nežiaducich reakcií u dojčených novorodencov/dojčiat sa neodporúča počas dojčenia. Je potrebné rozhodnúť, či nedojsť, alebo prerušiť užívanie Neparvisu počas dojčenia, s prihliadnutím na dôležitosť Neparvisu pre matku.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku Neparvisu na fertilitu ľudí. Zhoršenie fertility sa nepreukázalo v štúdiách u samcov a samíc potkana (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neparvis má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že sa príležitostne môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby Neparvisom boli hypotenzia, hyperkaliémia a porucha funkcie obličiek (pozri časť 4.4). U pacientov liečených Neparvisom sa zaznamenal angioedém (pozri popis vybraných nežiaducich reakcií).

Bezpečnosť Neparvisu u pacientov s chronickým zlyhávaním srdca sa hodnotila v pivotnom klinickom skúšaní fázy III, PARADIGM-HF, porovnávajúcom pacientov, ktorí dostávali dvakrát denne Neparvis 97 mg/103 mg (n=4 203), alebo enalapril 10 mg (n=4 229). Pacienti randomizovaní do skupiny Neparvisu dostávali liečbu s mediánom trvania expozície 24 mesiacov; 3 271 pacientov bolo liečených dlhšie ako jeden rok.

V klinickom skúšaní PARADIGM-HF boli účastníci predtým liečení inhibítormi ACE a/alebo ARB a mali tiež úspešne ukončiť po sebe nasledujúce úvodné fázy s enalaprilom (medián expozície lieku 15 dní) a Neparvisom (medián expozície lieku 29 dní) pred randomizovanou, dvojito zaslepenou fázou. Počas úvodnej fázy s enalaprilom 1 102 pacientov (10,5 %) natrvalo ukončilo svoju účasť v klinickom skúšaní, 5,6 % pre nežiaducu reakciu, najčastejšie dysfunkciu obličiek (1,7 %), hyperkaliémiu (1,7 %) a hypotenziu (1,4 %). Počas úvodnej fázy s Neparvisom 10,4 % pacientov natrvalo ukončilo svoju účasť v klinickom skúšaní, 5,9 % pre nežiaducu reakciu, najčastejšie dysfunkciu obličiek (1,8 %), hypotenziu (1,7 %) a hyperkaliémiu (1,3 %). Vzhľadom na ukončenie liečby počas úvodnej fázy môže byť výskyt nežiaducich reakcií, ako je uvedený ďalej v tabuľke, nižší ako výskyt nežiaducich reakcií očakávaný v klinickej praxi.

Liečba sa ukončila pre nežiaducu reakciu u 450 pacientov liečených Neparvisom (10,7 %) a 516 pacientov liečených enalaprilom (12,2 %) v dvojito zaslepenej fáze klinického skúšania PARADIGM-HF.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a potom podľa frekvencie, pričom najčastejšie sú uvedené ako prvé, podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Uprednostňovaný názov	Katégoria frekvencie
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia	časté
Poruchy imunitného systému	hypersenzitivita	menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	hyperkaliémia*	veľmi časté
	hypokaliémia	časté
	hypoglykémia	časté
Poruchy nervového systému	závrat	časté
	bolesť hlavy	časté
	synkopa	časté
	posturálny závrat	menej časté
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo	časté
Poruchy ciev	hypotenzia*	veľmi časté
	ortostatická hypotenzia	časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ	časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	časté
	nauzea	časté
	gastritída	časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus	menej časté
	exantém	menej časté
	angioedém*	menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	porucha funkcie obličiek*	veľmi časté
	zlyhávanie obličiek (zlyhávanie obličiek, akútne zlyhanie obličiek)	časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava	časté
	asténia	časté

*Pozri popis vybraných nežiaducich reakcií.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Angioedém

U pacientov liečených Neparvisom bol hlásený angioedém. V klinickom skúšaní PARADIGM-HF bol angioedém hlásený u 0,5 % pacientov liečených Neparvisom v porovnaní s 0,2 % pacientov liečených enalaprilom. Vyššia incidencia angioedému sa pozorovala u černošských pacientov liečených Neparvisom (2,4 %) a enalaprilom (0,5 %) (pozri časť 4.4).

Hyperkaliémia a draslík v sére

V klinickom skúšaní PARADIGM-HF boli hyperkaliémia a koncentrácie draslíka v sére $>5,4$ mmol/l hlásené u 11,6 % a 19,7 % pacientov liečených Neparvisom a u 14,0 % a 21,1 % pacientov liečených enalaprilom.

Tlak krvi

V klinickom skúšaní PARADIGM-HF boli hypotenzia a klinicky významný nízky systolický tlak krvi (<90 mmHg a pokles oproti východiskovej hodnote o >20 mmHg) hlásené u 17,6 % a 4,76 % pacientov liečených Neparvisom v porovnaní s 11,9 % a 2,67 % pacientov liečených enalaprilom.

Porucha funkcie obličiek

V klinickom skúšaní PARADIGM-HF sa porucha funkcie obličiek zaznamenala u 10,1 % pacientov liečených Neparvisom a u 11,5 % pacientov liečených enalaprilom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V súvislosti s predávkovaním u ľudí sú dostupné iba obmedzené údaje. Jednorazová dávka Neparvisu 583 mg sakubitriľu/617 mg valsartanu a opakované podávanie dávok 437 mg sakubitriľu/463 mg valsartanu (14 dní) sa skúmali u zdravých dobrovoľníkov, ktorí ich dobre znášali.

Najpravdepodobnejší príznak predávkovania je hypotenzia následkom poklesu krvného tlaku vyvolaného Neparvisom. Má sa poskytnúť symptomatická liečba.

Je nepravdepodobné, že sa liek odstráni hemodialýzou vzhľadom na jeho vysokú mieru väzby na bielkoviny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá s účinkom na systém renín-angiotenzín; antagonisty angiotenzínu II, iné kombinácie, ATC kód: C09DX04

Mechanizmus účinku

Neparvis má mechanizmus účinku blokátora receptora angiotenzínu a inhibítora neprilyzínu, keď súčasne inhibuje neprilyzín (neutrálna endopeptidáza; NEP) prostredníctvom LBQ657, aktívneho metabolitu prekurzora sakubitriľu, a blokuje typ 1 receptora angiotenzínu II (AT1) prostredníctvom valsartanu. Vzájomne sa dopĺňajúce kardiovaskulárne prínosy Neparvisu u pacientov so srdcovým zlyhávaním sa pripisujú vzostupu peptidov, ktoré sa odbúravajú neprilyzínom, napr. nátriuretických peptidov (NP), prostredníctvom LBQ657, a simultánnej inhibícii účinkov angiotenzínu II valsartanom. NP účinkujú aktiváciou membránových receptorov spojených s guanylylcyklázou, čo má za následok zvýšenie koncentrácie druhého posla, cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP), čo môže spôsobiť vazodilatáciu, nátriurézu a diurézu, zvýšenie glomerulárnej filtrácie a prietoku krvi obličkami, inhibíciu uvoľňovania renínu a aldosterónu, zníženie aktivity sympatikových nervov, ako aj antihypertrofické a antifibrotické účinky.

Valsartan inhibuje škodlivé účinky angiotenzínu II na srdce, cievy a obličky selektívnym blokovaním receptora AT1, a tiež inhibuje uvoľňovanie aldosterónu závislé od angiotenzínu II. Tým sa zabráni pretrvávajúcej aktivácii systému renín-angiotenzín-aldosterón, ktorý by mal za následok vazokonstrikciu, retenciu sodíka a vody obličkami, aktiváciu bunkového rastu a proliferácie a následnú maladaptívnu remodeláciu kardiovaskulárneho systému.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky Neparvisu sa vyhodnotili po jednorazových a opakovaných dávkach podaných zdravým osobám a pacientom so zlyhávaním srdca a zodpovedajú simultánnej inhibícii neprilyzínu a blokáde RAAS. V klinickom skúšaní kontrolovanom valsartanom trvajúcim 7 dní u pacientov so zníženou ejekčnou frakciou (HFrEF) vyvolalo podávanie Neparvisu v porovnaní s valsartanom počiatočné zvýšenie nátriúrezy, zvýšenie cGMP v moči a zníženie plazmatickej koncentrácie úseku strednej časti proátriového nátriuretického peptidu (MR-proANP) a N-terminálnej časti prohormónu mozgového nátriuretického peptidu (NT-proBNP). V klinickom skúšaní trvajúcim 21 dní u pacientov s HFrEF Neparvis oproti východiskovým hodnotám významne zvýšil ANP a cGMP v moči a cGMP v plazme a znížilo NT-proBNP, aldosterón a endotelín-1 v plazme. Receptor AT1 bol tiež blokovaný, čo preukázala zvýšená aktivita plazmatického renínu a koncentrácie renínu v plazme. V klinickom skúšaní PARADIGM-HF Neparvis v porovnaní s enalaprilom znížil NT-proBNP v plazme a zvýšil BNP v plazme a cGMP v moči. BNP nie je u pacientov liečených Neparvisom vhodný biomarker srdcového zlyhávania, pretože BNP je substrát neprilyzínu (pozri časť 4.4). NT-proBNP nie je substrát neprilyzínu, preto je vhodnejším biomarkerom.

V podrobnom klinickom skúšaní zameranom na QTc u zdravých mužov nemali jednorazové dávky Neparvisu 194 mg sakubitriľu/206 mg valsartanu a 583 mg sakubitriľu/617 mg valsartanu žiadny vplyv na repolarizáciu srdca.

Neprilyzín je jedným z viacerých enzýmov podieľajúcich sa na klírense amyloidu- β ($A\beta$) z mozgu a mozgovomiechového moku (CSF). Podávanie Neparvisu 194 mg sakubitriľu/206 mg valsartanu jedenkrát denne počas dvoch týždňov zdravým osobám sa v porovnaní s placebom spájalo so zvýšením $A\beta$ 1-38 v CSF; koncentrácie $A\beta$ 1-40 a 1-42 v CSF sa nezmenili. Klinický význam tohto zistenia nie je známy (pozri časť 5.3).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liekové sily 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg a 97 mg/103 mg sa v niektorých publikáciách uvádzajú ako 50 mg, 100 mg alebo 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF bolo medzinárodné, randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie s 8 442 pacientmi porovnávajúce Neparvis s enalaprilom, ktoré sa oba podávali dospelým pacientom s chronickým zlyhávaním srdca triedy II-IV podľa NYHA a zníženou ejekčnou frakciou (ejekčná frakcia ľavej komory [LVEF] ≤ 40 %, neskôr zmenená na ≤ 35 %) okrem inej liečby zlyhávania srdca. Primárny cieľový ukazovateľ sa skladal z úmrtia z kardiovaskulárnej (CV) príčiny alebo hospitalizácie pre zlyhávanie srdca (HF). Pacienti s STK < 100 mmHg, závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) a závažnou poruchou funkcie pečene boli pri skríningu vylúčení, preto neboli prospektívne sledovaní.

Pred účasťou v klinickom skúšaní boli pacienti náležite liečení štandardnou liečbou, ktorá zahŕňala inhibítory ACE alebo ARB (>99 %), betablokátoary (94 %), antagonisty mineralokortikoidov (58 %) a diuretiká (82 %). Medián trvania ďalšieho sledovania bol 27 mesiacov a pacienti boli liečení najdlhšie 4,3 roka.

Pacienti museli ukončiť dovedajšiu liečbu inhibítorm ACE alebo ARB a začať sekvenčnú, jednoducho zaslepenú úvodnú fázu, počas ktorej dostali liečbu enalaprilom 10 mg dvakrát denne, po ktorej nasledovala jednoducho zaslepená liečba Neparvisom 100 mg dvakrát denne a zvýšenie dávky na 200 mg dvakrát denne (údaje o ukončeníach liečby v tomto období pozri v časti 4.8). Potom boli randomizovaní do dvojito zaslepenej fázy klinického skúšania, počas ktorej dostávali buď Neparvis 200 mg, alebo enalapril 10 mg dvakrát denne [Neparvis (n=4 209); enalapril (n=4 233)].

Priemerný vek skúmanej populácie bol 64 rokov a 19 % bolo vo veku 75 rokov alebo viac. Pri randomizácii malo 70 % pacientov triedu II podľa NYHA, 24 % triedu III a 0,7 % malo triedu IV. Priemerná LVEF bola 29 % a 963 pacientov (11,4 %) malo východiskovú hodnotu LVEF >35 % a ≤40 %.

V skupine Neparvisu ostalo 76 % pacientov na konci klinického skúšania na cieľovej dávke 200 mg dvakrát denne (priemerná denná dávka 375 mg). V skupine enalaprilu ostalo 75 % pacientov na konci klinického skúšania na cieľovej dávke 10 mg dvakrát denne (priemerná denná dávka 18,9 mg).

Neparvis bol lepší ako enalapril, keďže v porovnaní s enalaprilom znížil riziko úmrtia z kardiovaskulárnej príčiny alebo hospitalizácie pre zlyhávanie srdca na 21,8 % v porovnaní s 26,5 % pacientov liečených enalaprilom. Absolútne zníženie rizika bolo 4,7 % pri kombinácii úmrtia z CV príčiny alebo hospitalizácie pre HF, 3,1 % pri samotnom úmrtí z CV príčiny a 2,8 % pri samotnej prvej hospitalizácii pre HF. Relatívne zníženie rizika bolo 20 % oproti enalaprilu (pozri tabuľku 2). Tento účinok sa pozoroval skoro a pretrval počas celého trvania klinického skúšania (pozri obrázok 1). Obe zložky prispeli k zníženiu rizika. Náhla smrť predstavovala 45 % úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a u pacientov liečených Neparvisom v porovnaní s pacientmi liečenými enalaprilom sa znížila o 20 % (HR 0,80; p=0,0082). Zlyhanie srdca ako pumpy bolo príčinou 26 % úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a u pacientov liečených Neparvisom sa v porovnaní s pacientmi liečenými enalaprilom znížilo o 21 % (HR 0,79; p=0,0338).

Toto zníženie rizika sa zhodne pozorovalo vo všetkých podskupinách vrátane pohlavia, veku, rasy, zemepisnej polohy, triedy NYHA (II/III), ejekčnej frakcie, funkcie obličiek, diabetu alebo hypertenzie v anamnéze, predchádzajúcej liečby zlyhávanie srdca a fibrilácie predsiení.

Neparvis zlepšil prežívanie a výrazne znížil mortalitu z akejkoľvek príčiny o 2,8 % (Neparvis 17 %, enalapril 19,8 %). Relatívne zníženie rizika bolo 16 % v porovnaní s enalaprilom (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2 Účinok liečby na primárny zložený cieľový ukazovateľ, jeho zložky a mortalitu z akejkoľvek príčiny počas mediánu sledovania 27 mesiacov

	Neparvis N=4 187 [#] n (%)	Enalapril N=4 212 [#] n (%)	Pomer rizík (95 % IS)	Relatívne zníženie rizika	Hodnota p***
Primárny zložený cieľový ukazovateľ CV úmrtia a hospitalizácie pre zlyhávanie srdca*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20 %	0,0000002
Jednotlivé zložky primárneho zloženého cieľového ukazovateľa					
CV úmrtie**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20 %	0,00004
Prvá hospitalizácia pre zlyhávanie srdca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21 %	0,00004
Sekundárny cieľový ukazovateľ					
Mortalita z akejkoľvek príčiny	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16 %	0,0005

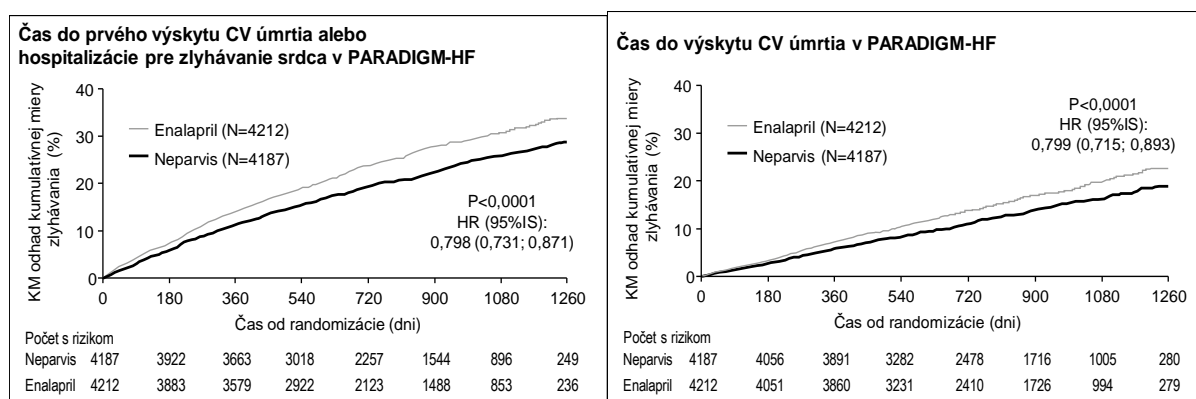
*Primárny cieľový ukazovateľ bol definovaný ako čas do prvej udalosti úmrtia z CV príčiny alebo hospitalizácie pre HF.

**CV úmrtie zahŕňa všetkých pacientov, ktorí zomreli do dátumu ukončenia zberu údajov, bez ohľadu na predošlú hospitalizáciu.

***Jednostranná hodnota p

[#]Celkový analyzovaný súbor

Obrázok 1 Kaplanove-Meierove krivky primárneho zloženého cieľového ukazovateľa a zložky CV úmrtia



TITRATION

TITRATION bolo 12 týždňov trvajúce klinické skúšanie skúmajúce bezpečnosť a znášanlivosť u 538 pacientov s chronickým zlyhávaním srdca (trieda II–IV podľa NYHA) a systolickou dysfunkciou (ejekčná frakcia ľavej komory $\leq 35\%$), v minulosti neliečených inhibítorom ACE alebo ARB, alebo liečených rôznymi dávkami inhibítorov ACE alebo ARB pred vstupom do klinického skúšania. Pacienti dostali začiatočnú dávku Neparvisu 50 mg dvakrát denne a dávka sa titrovala nahor na 100 mg dvakrát denne, a potom na cieľovú dávku 200 mg dvakrát denne, v 3-týždňovom alebo 6-týždňovom režime.

Viac pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení inhibítorom ACE alebo ARB, alebo dostali liečbu nízkymi dávkami (zodpovedajúcimi <10 mg enalaprilu/deň), dosiahlo a udržalo si dávku Neparvisu 200 mg, keď sa dávka titrovala nahor počas 6 týždňov (84,8 %) oproti 3 týždňom (73,6 %). Celkovo 76 % pacientov dosiahlo a udržalo si cieľovú dávku Neparvisu 200 mg dvakrát denne bez prerušenia podávania alebo bez titrácie nadol počas 12 týždňov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Neparvisom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu zlyhávania srdca (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Valsartan, ktorý obsahuje Neparvis, je biologicky dostupnejší ako valsartan v iných formách tabliet, ktoré sú na trhu; 26 mg, 51 mg a 103 mg valsartanu v Neparvise zodpovedá v uvedenom poradí 40 mg, 80 mg a 160 mg valsartanu v iných formách tabliet na trhu.

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa Neparvis rozkladá na valsartan a prekurzor sakubitril. Sakubitril sa ďalej metabolizuje na aktívny metabolit LBQ657. Tieto dosahujú maximálne koncentrácie v plazme po 2 hodinách, 1 hodine a po 2 hodinách, uvedenom poradí. Absolútna biologická dostupnosť perorálne podávaného sakubitrilu sa odhaduje na viac ako 60 % a valsartanu na 23 %.

Po podávaní Neparvisu dvakrát denne sa rovnovážne koncentrácie sakubitrilu, LBQ657 a valsartanu dosahujú za tri dni. V rovnovážnom stave sa sakubitril a valsartan významne neakumulujú, zatiaľ čo LBQ657 sa akumuluje 1,6-násobne. Podávanie s jedlom nemá klinicky významný vplyv na systémovú expozíciu sakubitrilu, LBQ657 a valsartanu. Neparvis sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Sakubitril, LBQ657 a valsartan sa vo veľkej miere viažu na bielkoviny plazmy (94-97 %). Na základe porovnania expozície v plazme a CSF, LBQ657 prestupuje cez hematoencefalickú bariéru v obmedzenom rozsahu (0,28 %). Priemerný zdanlivý distribučný objem valsartanu a sakubitrilu bol 75 litrov až 103 litrov, v uvedenom poradí.

Biotransformácia

Sakubitril sa rýchlo premieňa na LBQ657 pôsobením karboxylesteráz 1b a 1c; LBQ657 sa ďalej významnejšie nemetabolizuje. Valsartan sa metabolizuje minimálne, keďže len asi 20 % dávky sa nájde vo forme metabolitov. V plazme sa v nízkych koncentráciách (<10 %) identifikoval hydroxymetabolit valsartanu.

Pretože metabolizmus sakubitrilu a valsartanu sprostredkovaný enzýmami CYP450 je minimálny, nepredpokladá sa, že súbežné podávanie s liekmi, ktoré ovplyvňujú enzýmy CYP450, má vplyv na farmakokinetiku.

Eliminácia

Po perorálnom podávaní sa 52-68 % sakubitrilu (predovšetkým ako LBQ657) a ~13 % valsartanu a jeho metabolitov vylučuje močom; 37-48 % sakubitrilu (predovšetkým ako LBQ657) a 86 % valsartanu a jeho metabolitov sa vylučuje stolicou.

Sakubitril, LBQ657 a valsartan sa eliminujú z plazmy s priemerným polčasom eliminácie ($T_{1/2}$) približne 1,43 hodiny, 11,48 hodiny a 9,90 hodiny, v uvedenom poradí.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika sakubitrilu, LBQ657 a valsartanu bola približne lineárna v rozmedzí dávok Neparvisu od 24 mg sakubitrilu/26 mg valsartanu do 97 mg sakubitrilu/103 mg valsartanu.

Osobitné populácie

Starší pacienti

U osôb vo veku nad 65 rokov je expozícia LBQ657 zvýšená o 42 % a valsartanu o 30 % v porovnaní s mladšími osobami.

Porucha funkcie obličiek

Medzi funkciou obličiek a systémovou expozíciou LBQ657 sa pozorovala korelácia u pacientov s ľahkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek. Expozícia LBQ657 u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bola 1,4-násobne vyššia a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 2,2-násobne vyššia v porovnaní s pacientmi s ľahkou poruchou funkcie obličiek ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), najväčšou skupinou pacientov zaradenou do klinického skúšania PARADIGM-HF. Expozícia valsartanu bola podobná u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s ľahkou poruchou funkcie obličiek. Žiadne štúdie sa neuskutočnili u dialyzovaných pacientov. Avšak LBQ657 a valsartan sa vo veľkej miere viažu na plazmatické bielkoviny, preto je nepravdepodobné, že sa účinne odstránia dialýzou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa expozícia sakubitrilu v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami zvýšila 1,5-násobne a 3,4-násobne, expozícia LBQ657 sa zvýšila 1,5-násobne a 1,9-násobne a expozícia valsartanu sa zvýšila 1,2-násobne a 2,1-násobne. Avšak u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami expozícia voľným koncentráciám LBQ657 zvýšila 1,47-násobne a 3,08-násobne a expozícia voľným koncentráciám valsartanu sa zvýšila 1,09-násobne a 2,20-násobne. Neparvis sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, biliárnou cirhózou alebo cholestázou (pozri časti 4.3 a 4.4).

Vplyv pohlavia

Farmakokinetika Neparvisu (sakubitrilu, LBQ657 a valsartanu) je podobná u mužov a žien.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje (vrátane štúdií so zložkami sakubitrilom a valsartanom a/alebo Neparvisom) získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a fertility neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Fertilita, reprodukcia a vývin

Podávanie Neparvisu počas organogenézy spôsobilo zvýšenú embryofetálnu úmrtnosť u potkanov pri dávkach ≥ 49 mg sakubitrilu/51 mg valsartanu/kg/deň ($\leq 0,72$ -násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí [MRHD, maximum recommended human dose] podľa AUC) a u králikov pri dávkach $\geq 4,9$ mg sakubitrilu/5,1 mg valsartanu/kg/deň (2-násobok MRHD podľa AUC valsartanu a 0,03-násobok MRHD podľa AUC LBQ657). Je teratogénny, ako vyplýva z nízkej incidencie hydrocefalu u plodov pri dávkach toxických pre matky, čo sa pozorovalo u králikov pri dávke Neparvisu $\geq 4,9$ mg sakubitrilu/5,1 mg valsartanu/kg/deň. Kardiovaskulárne abnormality (hlavne kardiomegália) sa pozorovali u plodov králikov pri dávke, ktorá nebola toxická pre matky (1,46 mg sakubitrilu/1,54 mg valsartanu/kg/deň). Mierne zvýšenie pri dvoch odchýlkach skeletu u plodov (znetvorenie sternebry, rozdvojená osifikácia sternebry) sa pozorovali u králikov pri dávke Neparvisu 4,9 mg sakubitrilu/5,1 mg valsartanu/kg/deň. Nežiaduce embryofetálne účinky Neparvisu sa pripisujú jeho aktivite antagonistu receptora angiotenzínu (pozri časť 4.6).

Podávanie sakubitrilu počas organogenézy spôsobilo embryofetálnu úmrtnosť a embryofetálnu toxicitu (zníženie hmotnosti plodu a malformácie skeletu) u králikov pri dávkach spojených s toxicitou pre matky (500 mg/kg/deň; 5,7-násobok MRHD podľa AUC LBQ657). Mierne celkové oneskorenie osifikácie sa pozorovalo pri dávkach > 50 mg/kg/deň. Tento nález sa nepovažuje za nežiaduci. U potkanov, ktorým sa podával sakubitril, sa nepozoroval dôkaz embryofetálnej toxicity alebo teratogenity. Veľkosť dávky, pri ktorej sa nepozorovali žiadne embryofetálne nežiaduce účinky (NOAEL), bola pre sakubitril najmenej 750 mg/kg/deň u potkanov a 200 mg/kg/deň u králikov (2,2-násobok MRHD podľa AUC LBQ657).

Štúdie prenatálneho a postnatálneho vývinu u potkanov, ktoré sa vykonali s vysokými dávkami sakubitrilu až do 750 mg/kg/deň (2,2-násobok MRHD podľa AUC) a s dávkami valsartanu až do 600 mg/kg/deň (0,86-násobok MRHD podľa AUC), ukazujú, že liečba Neparvisom počas organogenézy, gestácie a laktácie môže mať vplyv na vývin a prežitie mláďat.

Iné predklinické nálezy

Neparvis

Účinky Neparvisu na koncentrácie amyloidu- β v CSF a v mozgovom tkanive sa hodnotili u mladých (2- až 4-ročných) makakov krabožravých, ktorým sa dva týždne podával Neparvis (24 mg sakubitrilu/26 mg valsartanu/kg/deň). V tejto štúdii sa znížil klírens $A\beta$ v CSF u makakov krabožravých, čo v CSF zvýšilo koncentrácie $A\beta$ 1-40, 1-42 a 1-38; k zodpovedajúcemu zvýšeniu koncentrácií $A\beta$ v mozgu nedošlo. V dvojtýždňovej štúdii so zdravými dobrovoľníkmi sa zvýšenie $A\beta$ 1-40 a 1-42 v CSF ľudí nepozorovalo (pozri časť 5.1). Okrem toho v toxikologickej štúdii s makakmi krabožravými, ktorým sa podával Neparvis 146 mg sakubitrilu/154 mg valsartanu/kg/deň počas 39 týždňov, neboli žiadne dôkazy prítomnosti amyloidných plakov v mozgu. Obsah amyloidov sa však v tomto klinickom skúšaní kvantitatívne nestanovil.

Sakubitril

U mladých potkanov, ktorým sa podával sakubitril (7 až 70 dní po narodení), sa znížil vývin kostnej hmoty súvisiaci s vekom a spomalilo sa predlžovanie kostí. Štúdia u dospelých potkanov ukázala iba minimálny prechodný inhibičný účinok na minerálnu hustotu kostí, ale neukázala účinok na žiadne iné parametre týkajúce sa rastu kostí, čo nenaznačuje významný účinok sakubitrilu na kosti u populácie dospelých pacientov za normálnych podmienok. Nemožno však vylúčiť mierny prechodný vplyv sakubitrilu vo včasnej fáze hojenia zlomenín u dospelých.

Valsartan

U mladých potkanov, ktorým sa podával valsartan (7 až 70 dní po narodení), už také nízke dávky ako 1 mg/kg/deň spôsobili trvalé ireverzibilné zmeny v obličkách zahŕňajúce tubulárnu nefropatiu (niekedy sprevádzanú tubulárnou epiteliálnou nekrózou) a rozšírenie obličkovej panvičky. Tieto zmeny obličiek predstavujú očakávaný vystupňovaný farmakologický účinok inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín a blokátorov receptorov typu 1 angiotenzínu II; tieto účinky sa pozorujú u potkanov pri podávaní počas prvých 13 dní života. Toto obdobie sa zhoduje s 36 týždňami gestácie u ľudí, čo sa môže u ľudí príležitostne predĺžiť až na 44 týždňov od počatia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza
krospovidón typu A
magnéziumstearát
mastenec
koloidný bezvodý oxid kremičitý

Filmový obal tablety

Neparvis 24 mg/26 mg filmom obalené tablety

hypromelóza, typ substitúcie 2910 (3 mPa·s)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 4000
mastenec
červený oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

Neparvis 49 mg/51 mg filmom obalené tablety

hypromelóza, typ substitúcie 2910 (3 mPa·s)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 4000
mastenec
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)

Neparvis 97 mg/103 mg filmom obalené tablety

hypromelóza, typ substitúcie 2910 (3 mPa·s)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 4000
mastenec
červený oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne osobitné teplotné podmienky pri uchovávaní.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/Al blistre. Jeden blister obsahuje buď 10 alebo 14 filmom obalených tabliet.

Neparvis 24 mg/26 mg filmom obalené tablety

Veľkosti balenia: 14, 20, 28 alebo 56 filmom obalených tabliet a multibalenia obsahujúce 196 (7x28) filmom obalených tabliet.

Neparvis 49 mg/51 mg filmom obalené tablety

Veľkosti balenia: 14, 20, 28 alebo 56 filmom obalených tabliet a multibalenia obsahujúce 168 (3x56) alebo 196 (7x28) filmom obalených tabliet.

Neparvis 97 mg/103 mg filmom obalené tablety

Veľkosti balenia: 14, 20, 28 alebo 56 filmom obalených tabliet a multibalenia obsahujúce 168 (3x56) alebo 196 (7x28) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

Neparvis 24 mg/26 mg filmom obalené tablety

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

Neparvis 49 mg/51 mg filmom obalené tablety

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

Neparvis 97 mg/103 mg filmom obalené tablety

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

26. máj 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Podmienky vydania povolenia na uvedenie na trh	Termín
Držiteľ povolenia na uvedenie na trh musí zabezpečiť preskúmanie výrobných postupov liekových látok použitých pre svoje lieky z hľadiska potenciálneho rizika tvorby N-nitrozamínov a v prípade potreby zmenu s cieľom čo najviac minimalizovať kontamináciu nitrozámanmi.	do 2 rokov od rozhodnutia Komisie
<u>N-nitrozodimetylamín (NDMA)</u> Po prechodnom období dvoch rokov sa má zaviesť limit pre NDMA maximálne 0,03 ppm.	do 2 rokov od rozhodnutia Komisie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA JEDNOTKOVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Neparvis 24 mg/26 mg filmom obalené tablety
sakubitril/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá 24 mg/26 mg tableta obsahuje 24,3 mg sakubitrilu a 25,7 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

14 filmom obalených tabliet
20 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1103/001	28 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1103/008	14 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1103/009	20 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1103/010	56 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Neparvis 24 mg/26 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)**

1. NÁZOV LIEKU

Neparvis 24 mg/26 mg filmom obalené tablety
sakubitril/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá 24 mg/26 mg tableta obsahuje 24,3 mg sakubitrilu a 25,7 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Multibalenie: 196 (7 balení po 28) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1103/017 196 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Neparvis 24 mg/26 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Neparvis 24 mg/26 mg filmom obalených tabliet
sakubitril/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá 24 mg/26 mg tableta obsahuje 24,3 mg sakubitrilu a 25,7 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1103/017 196 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Neparvis 24 mg/26 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Neparvis 24 mg/26 mg tablety
sakubitril/valsartan

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA JEDNOTKOVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Neparvis 49 mg/51 mg filmom obalené tablety
sakubitril/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá 49 mg/51 mg tableta obsahuje 48,6 mg sakubitrilu a 51,4 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

14 filmom obalených tabliet
20 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1103/002	28 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1103/003	56 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1103/011	14 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1103/012	20 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Neparvis 49 mg/51 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)**

1. NÁZOV LIEKU

Neparvis 49 mg/51 mg filmom obalené tablety
sakubitril/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá 49 mg/51 mg tableta obsahuje 48,6 mg sakubitrilu a 51,4 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Multibalenie: 168 (3 balenia po 56) filmom obalených tabliet

Multibalenie: 196 (7 balení po 28) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1103/004	168 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1103/013	196 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Neparvis 49 mg/51 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Neparvis 49 mg/51 mg filmom obalených tabliet
sakubitril/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá 49 mg/51 mg tableta obsahuje 48,6 mg sakubitrilu a 51,4 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

56 filmom obalených tabliet. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1103/004	168 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1103/013	196 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Neparvis 49 mg/51 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Neparvis 49 mg/51 mg tablety
sakubitril/valsartan

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA JEDNOTKOVÉHO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Neparvis 97 mg/103 mg filmom obalené tablety
sakubitril/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá 97 mg/103 mg tableta obsahuje 97,2 mg sakubitrilu a 102,8 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

14 filmom obalených tabliet

20 filmom obalených tabliet

28 filmom obalených tabliet

56 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1103/005	28 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1103/006	56 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1103/014	14 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1103/015	20 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Neparvis 97 mg/103 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)**

1. NÁZOV LIEKU

Neparvis 97 mg/103 mg filmom obalené tablety
sakubitril/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá 97 mg/103 mg tableta obsahuje 97,2 mg sakubitrilu a 102,8 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Multibalenie: 168 (3 balenia po 56) filmom obalených tabliet

Multibalenie: 196 (7 balení po 28) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1103/007	168 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1103/016	196 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Neparvis 97 mg/103 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Neparvis 97 mg/103 mg filmom obalených tabliet
sakubitril/valsartan

2. LIEČIVÁ

Každá 97 mg/103 mg tableta obsahuje 97,2 mg sakubitrilu a 102,8 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

56 filmom obalených tabliet. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1103/007	168 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1103/016	196 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Neparvis 97 mg/103 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Neparvis 97 mg/103 mg tablety
sakubitril/valsartan

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Neparvis 24 mg/26 mg filmom obalené tablety
Neparvis 49 mg/51 mg filmom obalené tablety
Neparvis 97 mg/103 mg filmom obalené tablety
sakubitril/valsartan

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Neparvis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Neparvis
3. Ako užívať Neparvis
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Neparvis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Neparvis a na čo sa používa

Neparvis je liek známy ako inhibítor neprilyzínu a blokátor receptora angiotenzínu. Rozkladá sa na dve liečivá, sakubitril a valsartan.

Neparvis sa používa na liečbu určitého typu dlhodobého zlyhávania srdca u dospelých.

K tomuto typu srdcového zlyhávania dochádza, keď je srdce slabé a nedokáže do pľúc a ostatných častí tela čerpať dostatok krvi. Najčastejšími príznakmi srdcového zlyhávania sú dýchavičnosť, únava, vyčerpanosť a opuch členkov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Neparvis

Neužívajte Neparvis:

- ak ste alergický na sakubitril, valsartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický na ktorúkoľvek zložku tohto lieku, porozprávajte sa so svojim lekárom predtým, ako užijete Neparvis.
- ak užívate iný typ lieku, ktorý sa nazýva inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) (napr. enalapril, lizinopril alebo ramipril). Inhibítory ACE sa používajú na liečbu vysokého krvného tlaku alebo srdcového zlyhávania. Ak ešte užívate inhibítor ACE, počkajte 36 hodín od užitia poslednej dávky, kým začnete užívať Neparvis (pozri „Iné lieky a Neparvis“).
- ak sa u vás alebo u niektorého člena vašej rodiny niekedy počas užívania inhibítora ACE alebo blokátora receptora angiotenzínu (ARB) (napr. valsartanu, telmisartanu alebo irbesartanu) vyskytla reakcia, ktorá sa nazýva angioedém (opuch tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, ťažkosti s dýchaním).
- ak máte cukrovku alebo ak máte poruchu funkcie obličiek a užívate liek na zníženie krvného tlaku, ktorý obsahuje aliskiren (pozri „Iné lieky a Neparvis“).
- ak máte závažnú chorobu pečene.
- ak ste viac ako 3 mesiace tehotná (je tiež lepšie vyhnúť sa tomuto lieku na začiatku tehotenstva, pozri „Tehotenstvo a dojčenie“).

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, neužite Neparvis a porozprávajte sa so svojim lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Neparvis, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru

- ak sa liečite blokátorom receptora angiotenzínu (ARB) alebo aliskirenom (pozri „Neužívajte Neparvis“).
- ak sa u vás niekedy vyskytol angioedém (pozri „Neužívajte Neparvis“ a časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- ak máte nízky tlak krvi alebo užívate akékoľvek iné lieky, ktoré znižujú krvný tlak (napr. diuretikum), alebo ak vraciate alebo máte hnačku, najmä ak máte 65 rokov alebo viac, alebo ak máte chorobu obličiek a nízky tlak krvi.
- ak máte ťažkú chorobu obličiek.
- ak ste odvodnený (dehydratovaný).
- ak máte zúženú obličkovú tepnu.
- ak máte chorobu pečene.

Lekár vám možno bude v pravidelných intervaloch počas liečby Neparvisom kontrolovať množstvo draslíka v krvi.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, povedzte o tom svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre predtým, ako užijete Neparvis.

Deti a dospelí

Tento liek nie je určený na použitie u detí (mladších ako 18 rokov), pretože u tejto vekovej skupiny sa neskúmal.

Iné lieky a Neparvis

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Možno bude potrebné zmeniť dávku, urobiť iné opatrenia alebo dokonca prestať užívať jeden z liekov. Je to dôležité najmä pri nasledujúcich liekoch:

- inhibítory ACE. Neužívajte Neparvis s inhibítormi ACE. Ak ešte užívate inhibítor ACE, počkajte 36 hodín od užitia poslednej dávky inhibítora ACE, kým začnete užívať Neparvis (pozri „Neužívajte Neparvis“). Ak prestanete užívať Neparvis, počkajte 36 hodín od užitia poslednej dávky Neparvisu, kým začnete užívať inhibítor ACE.
- iné lieky používané na liečbu srdcového zlyhávania alebo na zníženie krvného tlaku, napr. blokátory receptora angiotenzínu alebo aliskiren (pozri „Neužívajte Neparvis“).
- niektoré lieky známe ako statíny, ktoré sa používajú na zníženie vysokej hladiny cholesterolu (napr. atorvastatín).
- sildenafil, liek používaný na liečbu erektilnej dysfunkcie alebo pľúcnej hypertenzie.
- lieky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka krvi. Patria k nim doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík, lieky šetriace draslík a heparín.
- druh liekov proti bolesti, ktoré sa nazývajú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) alebo selektívne inhibítory cyklooxygenázy-2 (COX-2). Ak niektorý z nich užívate, lekár vám môže na začiatku liečby alebo pri jej úprave skontrolovať funkciu obličiek (pozri „Upozornenia a opatrenia“).
- lítium, liek používaný na liečbu niektorých typov duševných ochorení.
- furosemid, liek patriaci do skupiny známej ako diuretiká, ktoré sa používajú na zvýšenie tvorby moču.
- glyceroltrinitrát, liek používaný na liečbu srdcovej angíny (angina pectoris).
- niektoré druhy antibiotík (skupina rifampicínu), cyklosporín (používa sa na zabránenie odvrhnutia transplantovaných orgánov) alebo lieky proti vírusom, napr. ritonavir (používa sa na liečbu HIV/AIDS).
- metformín, liek používaný na liečbu cukrovky.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, povedzte o tom svojmu lekárovi alebo lekárnikovi predtým, ako užíjete Neparvis.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Musíte povedať vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo ak môžete otehotnieť). Lekár vám spravidla odporučí, aby ste prestali užívať tento liek predtým, ako otehotniete, alebo ihneď, ako budete vedieť, že ste tehotná, a odporučí vám, aby ste užívali iný liek namiesto Neparvisu. Tento liek sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa bude užívať po treťom mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Použitie Neparvisu sa neodporúča u dojčiacich matiek. Ak dojčíte alebo sa chystáte začať dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Predtým, ako budete viesť vozidlá, používať nástroje, obsluhovať stroje alebo vykonávať iné činnosti vyžadujúce sústredenie, uistite sa, že viete, aký účinok má na vás Neparvis. Ak počas užívania tohto lieku pocítite závrat alebo veľkú únavu, nevedzte vozidlá, nejazdite na bicykli a nepoužívajte žiadne nástroje alebo stroje.

3. Ako užívať Neparvis

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajne sa liečba začína užívaním 24 mg/26 mg alebo 49 mg/51 mg dvakrát denne (jedna tableta ráno a jedna tableta večer). Váš lekár rozhodne, aká presne bude vaša začiatková dávka podľa toho, aké lieky ste užívali predtým. Lekár bude potom upravovať dávku v závislosti od vašej odpovede na liečbu dovtedy, kým pre vás nenájde najlepšiu dávku.

Zvyčajná odporúčaná cieľová dávka je 97 mg/103 mg dvakrát denne (jedna tableta ráno a jedna tableta večer).

U pacientov užívajúcich Neparvis sa môže vyskytnúť nízky tlak krvi (závrat), vysoká hladina draslíka v krvi (čo by sa zistilo, keď vám lekár urobí krvný test) alebo znížená funkcia obličiek. V takom prípade lekár možno zníži dávku niektorého z ďalších liekov, ktoré užívate, dočasne vám zníži dávku Neparvisu, alebo vašu liečbu Neparvisom úplne ukončí.

Tablety prehltnite a zapite pohárom vody. Neparvis môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac Neparvisu, ako máte

Ak ste omylom užili príliš veľa tabliet Neparvisu alebo ak vaše tablety užil niekto iný, ihneď sa spojte so svojím lekárom. Ak sa u vás vyskytne silný závrat a/alebo mdloba, čo najskôr o tom povedzte svojmu lekárovi a ľahnite si.

Ak zabudnete užiť Neparvis

Odporúča sa užívať liek každý deň v rovnakom čase. Ak však zabudnete užiť dávku, jednoducho užite ďalšiu dávku v plánovanom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Neparvis

Ukončenie liečby Neparvisom môže spôsobiť zhoršenie vášho stavu. Neprestaňte užívať liek dovtedy, kým vám to neodporučí váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné.

- Prestaňte užívať Neparvis a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete opuch tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, ktorý môže spôsobovať ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním. Môžu to byť prejavy angioedému (menej častý vedľajší účinok, ktorý môže postihnúť 1 zo 100 ľudí).

Iné možné vedľajšie účinky:

Ak ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených nižšie začne byť závažný, povedzte o tom svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):

- nízky krvný tlak (závrat)
- vysoká hladina draslíka v krvi (ukáže sa v krvnom teste)
- znížená funkcia obličiek (porucha funkcie obličiek)

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí):

- kašeľ
- závrat
- hnačka
- nízky počet červených krviniek (ukáže sa v krvnom teste)
- únava
- (akútne) zlyhanie obličiek (závažná porucha funkcie obličiek)
- nízka hladina draslíka v krvi (ukáže sa v krvnom teste)
- bolesť hlavy
- mdloba
- slabosť
- nutkanie na vracanie (nauzea)
- nízky tlak krvi (závrat) pri vstávaní zo sedu alebo ľahu
- gastritída (bolesť žalúdka, nutkanie na vracanie)
- pocit, že sa točí okolie
- nízka hladina cukru v krvi (ukáže sa pri krvnom teste)

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí):

- alergická reakcia s vyrážkami a svrbením
- závrat pri vstávaní zo sedu

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia](#) uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Neparvis

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne osobitné teplotné podmienky pri uchovávaní.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nepoužite balenie Neparvisu, ktoré je poškodené alebo vykazuje známky nedovoleného zaobchádzania.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Neparvis obsahuje

- Liečivá sú sakubitril a valsartan.
 - Každá 24 mg/26 mg filmom obalená tableta obsahuje 24,3 mg sakubitrilu a 25,7 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).
 - Každá 49 mg/51 mg filmom obalená tableta obsahuje 48,6 mg sakubitrilu a 51,4 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).
 - Každá 97 mg/103 mg filmom obalená tableta obsahuje 97,2 mg sakubitrilu a 102,8 mg valsartanu (ako komplex sodných solí sakubitrilu a valsartanu).
- Ďalšie zložky v jadre tablety sú mikrokryštalická celulóza, čiastočne substituovaná hydroxypropylcelulóza, krospovidón, magnéziumstearát, mastenec a koloidný bezvodý oxid kremičitý.
- Obal 24 mg/26 mg a 97 mg/103 mg tablety obsahuje hypromelózu, oxid titaničitý (E171), makrogol 4000, mastenec, červený oxid železitý (E172) a čierny oxid železitý (E172).
- Obal 49 mg/51 mg tablety obsahuje hypromelózu, oxid titaničitý (E171), makrogol 4000, mastenec, červený oxid železitý (E172) a žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Neparvis a obsah balenia

Neparvis 24 mg/26 mg filmom obalené tablety sú fialovobiele oválne tablety s „NVR“ na jednej strane a „LZ“ na druhej strane. Rozmery tablety sú približne 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg filmom obalené tablety sú bledožlté oválne tablety s „NVR“ na jednej strane a „L1“ na druhej strane. Rozmery tablety sú približne 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg filmom obalené tablety sú svetloružové oválne tablety s „NVR“ na jednej strane a „L11“ na druhej strane. Rozmery tablety sú približne 15,1 mm x 6,0 mm.

Tablety sa dodávajú v PVC/PVDC/hliníkových blistrových baleniach po 14, 20, 28 alebo 56 tabliet a v multibaleníach po 196 tabliet (7 balení po 28 tabliet). Tablety 49 mg/51 mg a 97 mg/103 mg sa dodávajú aj v multibaleníach po 168 tabliet (3 balenia po 56 tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

LEK farmacevtska družba d. d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDA VA

Trimlini 2D
Lendava 9220
Slovinsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>