ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neparvis 24 mg/26 mg, comprimés pelliculés
Neparvis 49 mg/51 mg, comprimés pelliculés
Neparvis 97 mg/103 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Neparvis 24 mg/26 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 24,3 mg de sacubitril et 25,7 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

Neparvis 49 mg/51 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 48,6 mg de sacubitril et 51,4 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

Neparvis 97 mg/103 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 97,2 mg de sacubitril et 102,8 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Neparvis 24 mg/26 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé violet blanc, ovale, biconvexe, à bords biseautés, non sécable, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « LZ » sur l'autre face. Dimensions approximatives du comprimé de 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé jaune pâle, ovale, biconvexe, à bords biseautés, non sécable, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « L1 » sur l'autre face. Dimensions approximatives du comprimé de 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rose clair, ovale, biconvexe, à bords biseautés, non sécable, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « L11 » sur l'autre face. Dimensions approximatives du comprimé de 15,1 mm x 6,0 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Insuffisance cardiaque chez l'adulte

Neparvis est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite (voir rubrique 5.1).

Insuffisance cardiaque pédiatrique

Neparvis est indiqué chez les enfants et adolescents âgés d'un an ou plus dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Observations générales
Neparvis ne doit pas être administré de façon concomitante avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (ARAII). Compte tenu du risque potentiel d'angiœdème lors de l'administration concomitante d'un IEC, il doit être initié au moins 36 heures après l'arrêt du traitement par IEC (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Le valsartan contenu dans Neparvis a une bioéquivalence supérieure à celle du valsartan contenu dans d'autres formulations de comprimés commercialisés (voir rubrique 5.2).

En cas d'oubli d'une dose de Neparvis, le patient doit prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

Insuffisance cardiaque chez l'adulte
La dose initiale recommandée de Neparvis est d'un comprimé de 49 mg/51 mg deux fois par jour, à l'exception des situations décrites ci-dessous. La dose doit être doublée toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la dose cible de 97 mg/103 mg deux fois par jour, en fonction de la tolérance du patient (voir rubrique 5.1).

En cas de problèmes de tolérance (pression artérielle systolique [PAS] ≤95 mmHg, hypotension symptomatique, hyperkaliémie, altération de la fonction rénale), une adaptation posologique des traitements concomitants, une diminution temporaire de la dose ou un arrêt de Neparvis est recommandé (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude PARADIGM-HF, Neparvis était administré en remplacement d'un IEC ou d'autres ARAII et en association avec d'autres thérapies de l'insuffisance cardiaque (voir rubrique 5.1). Compte-tenu de l'expérience limitée chez les patients n'étant pas actuellement traités par un IEC ou un ARAII, ou prenant ces médicaments à faible dose, une dose initiale de 24 mg/26 mg deux fois par jour de Neparvis et une lente augmentation de la dose (doublement de la posologie toutes les 3 à 4 semaines) sont recommandées chez ces patients (voir « TITRATION » en rubrique 5.1).

Le traitement ne doit pas être initié chez les patients ayant une kaliémie >5,4 mmol/l ou une PAS <100 mmHg (voir rubrique 4.4). Une dose initiale de 24 mg/26 mg deux fois par jour doit être envisagée chez les patients ayant une PAS comprise entre 100 et 110 mmHg.

Insuffisance cardiaque pédiatrique
Le tableau 1 présente la dose recommandée pour les patients pédiatriques. La dose recommandée doit être prise oralement deux fois par jour. La dose de Neparvis doit être augmentée toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la dose cible, en fonction de la tolérance du patient.

Neparvis sous forme de comprimés pelliculés n'est pas adapté aux enfants de moins de 40 kg. Neparvis sous forme de granulés est disponible pour ces patients.

Tableau 1 Recommandations de titration de dose

Poids du patient	A administrer deux fois par jour			
	Moitié de la dose initiale*	Dose initiale	Dose intermédiaire	Dose cible
Enfants de moins de 40 kg	0,8 mg/kg[#]	1,6 mg/kg[#]	2,3 mg/kg[#]	3,1 mg/kg[#]
Enfants de 40 kg à moins de 50 kg	0,8 mg/kg[#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Enfants de 50 kg et plus	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* La moitié de la dose initiale est recommandée chez les patients non traités par un IEC ou un ARA II ou ayant pris des faibles doses de ces derniers, chez les patients ayant une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) <60 mL/min/1,73 m²) et chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (voir « Populations particulières »).
[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg et 3,1 mg/kg correspondent à la quantité combinée de sacubitril et de valsartan et doivent être administrés sous forme de granulés.

Chez les patients actuellement non traités par un IEC ou un ARA II ou prenant des faibles doses de ces derniers, la moitié de la dose initiale est recommandée. Pour les enfants de 40 kg à moins de 50 kg, une dose initiale de 0,8 mg/kg deux fois par jour (sous forme de granulés) est recommandée. Après initiation, la dose doit être augmentée jusqu'au palier suivant en suivant les recommandations de titration de dose du Tableau 1 et être ajustée toutes les 3 à 4 semaines.

Par exemple, un patient pédiatrique pesant 25 kg non traité précédemment par un IEC doit débuter avec la moitié de la dose initiale standard, correspondant à 20 mg (25 kg x 0,8 mg/kg) deux fois par jour, sous forme de granulés. Après avoir arrondi au nombre le plus proche de gélules entières, cela correspond à 2 gélules de sacubitril/valsartan de 6 mg/6 mg deux fois par jour.

Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients ayant une kaliémie >5,3 mmol/l ou une PAS <5ème percentile de l'âge du patient. Si les patients présentent des problèmes de tolérance (PAS <5ème percentile de l'âge du patient, hypotension symptomatique, hyperkaliémie, dysfonctionnement rénal), un ajustement des médicaments concomitants, une diminution temporaire de la dose ou l'arrêt de Neparvis est recommandé (voir rubrique 4.4).

Populations particulières
Sujets âgés
La dose doit être adaptée à l'état de la fonction rénale du patient âgé.

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe de 60-90 ml/min/1,73 m^2).

La moitié de la dose initiale doit être envisagée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe de 30-60 ml/min/1,73 m^2). L'expérience clinique étant très limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m^2) (voir rubrique 5.1), Neparvis doit être administré avec précaution et la moitié de la dose initiale est recommandée. Chez les enfants de 40 kg à moins de 50 kg, une dose initiale de 0,8 mg/kg deux fois par jour (sous forme de granulés) est recommandée. Après initiation, la dose doit être augmentée en suivant les recommandations de titration toutes les 2 à 4 semaines.

Il n'y a pas d'expérience chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale et l'administration de Neparvis n'est pas recommandée.

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh).

En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou ayant des valeurs des aspartate aminotransférase (ASAT)/ alanine aminotransférase (ALAT) deux fois supérieures à la limite normale supérieure, Neparvis doit être utilisé avec précaution chez ces patients et la moitié de la dose initiale est recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Chez les enfants de 40 kg à moins de 50 kg, une dose initiale de 0,8 mg/kg deux fois par jour (sous forme de granulés) est recommandée. Après initiation, la dose doit être augmentée en suivant les recommandations de titration toutes les 2 à 4 semaines.

Neparvis est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, d'une cirrhose biliaire ou d'une cholestase (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Neparvis chez les enfants de moins de 1 an n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie orale.
Neparvis peut être administré pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2). Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau. Le fractionnement ou l'écrasement des comprimés n'est pas recommandé.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Utilisation concomitante d'IEC (voir rubriques 4.4 et 4.5). Neparvis ne doit être administré que 36 heures après l'arrêt de l'IEC.
- Antécédent d'angiœdème lié à un traitement antérieur par IEC ou ARA II (voir rubrique 4.4).
- Angiœdème héréditaire ou idiopathique (voir rubrique 4.4)
- Utilisation concomitante de médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFGe < 60 ml/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire ou cholestase (voir rubrique 4.2).
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

- L'association de sacubitril/valsartan avec un IEC est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angiœdème (voir rubrique 4.3). Sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose d'IEC. En cas d'arrêt de traitement par sacubitril/valsartan, le traitement par IEC ne devra être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

- L'association de sacubitril/valsartan avec des inhibiteurs directs de la rénine, tel que l'aliskiren n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). L'association de sacubitril/valsartan avec des produits contenant de l'aliskiren chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFGe < 60 ml/min/1,73 m^2) est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

- Neparvis contient du valsartan, et ne doit donc pas être administré avec un produit contenant un autre ARAII (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Hypotension

Le traitement ne doit pas être initié tant que la PAS n'est pas ≥100 mmHg pour l'adulte ou ≥5ème percentile de PAS de l'âge du patient dans la population pédiatrique. Les patients ayant une PAS inférieure à ces valeurs n'ont pas été étudiés (voir rubrique 5.1). Des cas d'hypotension symptomatique ont été rapportés chez des patients adultes traités par sacubitril/valsartan lors des études cliniques (voir rubrique 4.8), en particulier chez les patients≥65 ans, chez les patients ayant une maladie rénale et chez ceux ayant une PAS basse (<112 mmHg). Lors de l'initiation du traitement ou l'adaptation de dose de sacubitril/valsartan, la pression artérielle doit être surveillée en routine. En cas d'hypotension, une diminution de dose ou un arrêt temporaire de sacubitril/valsartan est recommandé (voir rubrique 4.2). L'ajustement de la posologie des diurétiques, des traitements antihypertenseurs concomitants et le traitement des autres causes de l'hypotension (par exemple, l'hypovolémie) doivent être envisagés. Une hypotension symptomatique est plus susceptible de survenir en cas d'hypovolémie, par exemple à la suite d'un traitement diurétique, d'un régime alimentaire hyposodé, d'une diarrhée ou de vomissements. La déplétion sodique et/ou volémique doit être corrigée avant d'instaurer le traitement par sacubitril/valsartan, néanmoins ces mesures doivent être évaluées avec précaution en tenant compte du risque de surcharge volémique.

Insuffisance rénale

La fonction rénale des patients atteints d'insuffisance cardiaque doit toujours être évaluée. Les patients atteints d'insuffisance rénale légère et modérée ont plus de risque de développer une hypotension (voir rubrique 4.2). L'expérience clinique est limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m^2) et ils peuvent être plus exposés à un risque d'hypotension (voir rubrique 4.2). Il n'y a pas d'expérience chez les patients en insuffisance rénale terminale et l'administration de sacubitril/valsartan n'est pas recommandée.

Dégradation de la fonction rénale

L'administration de sacubitril/valsartan peut être associée à une dégradation de la fonction rénale. Ce risque peut être accru par la déshydratation ou l'utilisation concomitante d'antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voir rubrique 4.5). Une diminution de dose doit être envisagée chez les patients qui développent une diminution cliniquement significative de la fonction rénale.

Hyperkaliémie

Le traitement ne doit pas être initié si la kaliémie est >5,4 mmol/l chez les patients adultes et >5,3 mmol/l chez les patients pédiatriques. L'administration de sacubitril/valsartan peut être associée à un risque accru d'hyperkaliémie bien qu'une hypokaliémie puisse aussi survenir (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller la kaliémie, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une insuffisance rénale, un diabète, un hypoaldostéronisme ou chez ceux ayant un régime alimentaire riche en potassium ou prenant des antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes (voir rubrique 4.2). En cas d'hyperkaliémie cliniquement significative, une adaptation des traitements concomitants, une diminution de la posologie ou un arrêt est recommandé. En cas de kaliémie >5,4 mmol/l, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Angiœdème

Des cas d'angiœdème sont survenus chez des patients traités par sacubitril/valsartan. En cas d'angiœdème, le traitement par sacubitril/valsartan doit être arrêté immédiatement. Un traitement et une surveillance appropriés doivent être mis en place jusqu'à la disparition totale et durable des signes et symptômes. Il ne doit pas être ré-administré. Dans les cas confirmés d'angiœdème où l'œdème était limité au visage et aux lèvres, celui-ci a disparu généralement sans traitement, bien que des antihistaminiques se soient avérés utiles pour soulager les symptômes.

Un angiœdème associé à un œdème laryngé peut s'avérer fatal. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible d'entraîner une obstruction des voies respiratoires, un traitement approprié, tel qu'une injection de solution d'adrénaline à 1 mg/1 ml (de 0,3 ml à 0,5 ml) et/ou des mesures visant à dégager les voies respiratoires, doivent être administrées rapidement.

L'administration de sacubitril/valsartan chez les patients ayant des antécédents connus d'angiœdème n'a pas été étudiée. Ces patients étant plus exposés au risque d'angiœdème, l'administration de sacubitril/valsartan doit se faire avec prudence. Sacubitril/valsartan est contre-indiqué chez les patients ayant un antécédent d'angiœdème lié à un traitement antérieur par IEC ou ARA II ou chez ceux ayant des angiœdèmes héréditaires ou idiopathiques (voir rubrique 4.3).

Les patients noirs présentent un risque accru de développer un angiœdème (voir rubrique 4.8).

Des angiœdèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le valsartan (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angiœdème intestinal est diagnostiqué, sacubitril/valsartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Sténose de l'artère rénale

Sacubitril/valsartan peut augmenter l'urémie et la créatininémie chez les patients présentant une sténose artérielle rénale unilatérale ou bilatérale. Une prudence particulière s'impose en cas de sténose de l'artère rénale et une surveillance de la fonction rénale est recommandée.

Patients de classe fonctionnelle New York Heart Association (NYHA) IV

En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients de classe fonctionnelle NYHA IV, l'initiation du traitement par sacubitril/valsartan devra être effectuée avec précaution chez ces patients.

Peptide natriurétique de type B (BNP)

Le BNP n'est pas un biomarqueur approprié chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque traités par sacubitril/valsartan car c'est un substrat de la néprilysine (voir rubrique 5.1).

Patients ayant une insuffisance hépatique

L'expérience clinique est limitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou ayant des valeurs d'ASAT/ALAT deux fois supérieures à la limite normale supérieure. Chez ces patients, l'exposition peut être augmentée et la sécurité d'emploi n'est pas établie. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'administration chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2). Sacubitril/valsartan est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, une cirrhose biliaire ou une cholestase (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3).

Troubles psychiatriques

Des évènements psychiatriques tels que des hallucinations, une paranoïa et des troubles du sommeil, dans un contexte d'évènements psychotiques, ont été associés à l'utilisation du sacubitril/valsartan. Si un patient présente de tels évènements, l'arrêt du traitement par sacubitril/valsartan doit être envisagé.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 97 mg/103 mg, c-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions entraînant une contre-indication

IEC
L'utilisation concomitante de sacubitril/valsartan avec des IEC est contre-indiquée, car l'inhibition concomitante de la néprilysine et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut accroître le risque d'angiœdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose d'IEC. Le traitement par IEC ne doit être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Aliskiren
L'utilisation concomitante de sacubitril/valsartan avec des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFGe < 60 ml/min/1,73 m^2) (voir rubrique 4.3). L'association de sacubitril/valsartan avec des inhibiteurs directs de la rénine tel que l'aliskiren n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). L'association de sacubitril/valsartan avec l'aliskiren est potentiellement associée à une fréquence plus élevée d'effets indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et une altération de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aigüe) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Interactions en raison desquelles l'utilisation concomitante est déconseillée

Sacubitril/valsartan contient du valsartan, et ne doit donc pas être administré avec un produit contenant un autre ARAII (voir rubrique 4.4).

Interactions nécessitant des précautions

Substrats d'OATP1B1 et OATP1B3, par exemple les statines
Les données *in vitro* indiquent que le sacubitril a un effet inhibiteur sur les transporteurs OATP1B1 et OATP1B3. Par conséquent Neparvis peut augmenter l'exposition systémique aux substrats d'OATP1B1, d'OATP1B3 tels que les statines. L'administration concomitante de sacubitril/valsartan augmente la C_{max} de l'atorvastatine et de ses métabolites jusqu'à 2 fois et l'ASC jusqu'à 1,3 fois. Une prudence particulière s'impose en cas d'administration concomitante de sacubitril/valsartan avec des statines. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de Neparvis avec la simvastatine.

Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) dont le sildénafil
À l'état d'équilibre, l'ajout d'une dose unique de sildénafil au traitement par sacubitril/valsartan chez des patients hypertendus a été associé à une baisse de la pression artérielle significativement plus importante que celle observée lors de l'administration de sacubitril/valsartan seul. Par conséquent, une prudence particulière s'impose en cas d'administration de sildénafil ou d'autres inhibiteurs de la PDE5 chez des patients traités par sacubitril/valsartan.

Potassium
L'utilisation concomitante de diurétiques antikaliurétiques (triamtérène, amiloride), d'antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes (par exemple spironolactone, éplérénone), de suppléments potassiques, de substituts de sel contenant du potassium ou d'autres produits (tel que l'héparine) peut entraîner une augmentation de la kaliémie et une augmentation de la créatininémie. En cas de traitement concomitant de sacubitril/valsartan avec ces médicaments, une surveillance de la kaliémie est recommandée (voir rubrique 4.4).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (inhibiteurs de la COX-2)
Chez les patients âgés, les patients présentant une déplétion volémique (y compris ceux sous traitement diurétique) ou les patients dont la fonction rénale est altérée, l'utilisation concomitante de sacubitril/valsartan et d'AINS peut entraîner un risque accru de dégradation de la fonction rénale. Par conséquent, une surveillance de la fonction rénale en cas d'instauration ou de modification du traitement chez les patients traités par sacubitril/valsartan qui prennent des AINS de façon concomitante est recommandée (voir rubrique 4.4).

Lithium
Des augmentations réversibles de la lithémie et de sa toxicité ont été observées lors de l'administration concomitante de lithium avec des IEC ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II dont le sacubitril/valsartan. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée. Si une telle association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée. Si un diurétique est également administré, le risque de toxicité liée au lithium pourrait être encore plus important.

Furosémide
L'administration concomitante de sacubitril/valsartan et de furosémide n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de sacubitril/valsartan mais a diminué la C_{max} et l'ASC du furosémide de 50 % et 28 % respectivement. Bien que le volume urinaire n'ait pas été modifié de façon significative, l'excrétion urinaire de sodium a été diminuée dans les 4 heures et 24 heures suivant leur administration concomitante. La dose moyenne journalière de furosémide n'a pas été modifiée par rapport à la dose initiale jusqu'à la fin de l'étude PARADIGM-HF chez les patients traités par sacubitril/valsartan.

Dérivés nitrés, par exemple nitroglycérine
Il n'y a pas eu d'interaction entre sacubitril/valsartan et la nitroglycérine administrée par voie intraveineuse en ce qui concerne la réduction de la pression artérielle. L'administration concomitante de nitroglycérine et de sacubitril/valsartan a été associée à une différence de la fréquence cardiaque de 5 bpm en comparaison à l'administration de nitroglycérine seule. Un effet similaire sur la fréquence cardiaque peut survenir lorsque sacubitril/valsartan est administré de façon concomitante avec des dérivés nitrés administrés par voies sublinguale, orale ou transdermique. En général, une adaptation de dose n'est pas nécessaire.

Transporteurs OATP et MRP2
Le métabolite actif du sacubitril (LBQ657) et le valsartan sont des substrats d'OATP1B1, OATP1B3, OAT1 et OAT3 ; le valsartan est aussi un substrat du MRP2. Par conséquent, l'administration concomitante de sacubitril/valsartan avec des inhibiteurs d'OATP1B1, OATP1B3 ou d'OAT3 (comme la rifampicine ou la ciclosporine), d'OAT1 (comme le ténofovir, le cidofovir) ou de MRP2 (comme le ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique du LBQ657 ou du valsartan. Une surveillance adaptée doit être faite lors de l'initiation ou de l'arrêt de traitement avec de tels médicaments.

Metformine
L'administration concomitante de sacubitril/valsartan et de la metformine a diminué la C_{max} et l'ASC de la metformine de 23 %. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue. Par conséquent, l'état clinique du patient doit être évalué lors de l'initiation du traitement par sacubitril/valsartan chez des patients recevant de la metformine.

Interaction non significative

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de sacubitril/valsartan et de digoxine, warfarine, hydrochlorothiazide, amlodipine, oméprazole, carvédilol ou une association de lévonorgestrel/éthinylestradiol.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'administration de sacubitril/valsartan n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse et elle est contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Valsartan
Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité suite à l'exposition aux IEC pendant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes, néanmoins une augmentation légère du risque ne peut être exclue. Alors qu'il n'y a pas de données épidémiologiques contrôlées sur le risque avec les ARAII, des risques similaires peuvent exister avec cette classe de médicament. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, les patientes envisageant une grossesse doivent prendre des traitements antihypertenseurs alternatifs avec un profil de sécurité établi chez les femmes enceintes. Lorsque la grossesse est confirmée, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif doit être initié. L'exposition à un traitement par ARAII pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse est connue pour induire une foetotoxicité chez l'homme (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retardement de l'ossification crânienne) et toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

En cas d'exposition aux ARAII à partir du deuxième trimestre de grossesse, un contrôle de la fonction rénale et du crâne par ultrasons est recommandé. Les nourrissons nés de femmes ayant pris des ARAII doivent être étroitement observés pour l'hypotension (voir rubrique 4.3).

Sacubitril
Il n'existe pas de données concernant l'administration de sacubitril chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Sacubitril/valsartan
Il n'existe pas de données concernant l'administration de sacubitril/valsartan chez la femme enceinte. Les études chez l'animal avec sacubitril/valsartan ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Selon les données disponibles limitées, sacubitril et son métabolite actif LBQ657 sont excrétés dans le lait maternel en quantité très faible, avec une dose relative estimée pour le nourrisson de 0,01 % pour sacubitril et de 0,46 % pour le métabolite actif LBQ657 lorsqu'il est administré aux femmes allaitantes à une dose de 24 mg/26 mg de sacubitril/valsartan, deux fois par jour. Lors de ces analyses, valsartan était sous la limite de détection. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de sacubitril/valsartan chez les nouveaux-nés/nourrissons. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités, Neparvis n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'effet de sacubitril/valsartan sur la fertilité humaine. Aucune altération de la fertilité n'a été mise en évidence lors des études réalisées chez des rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sacubitril/valsartan a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines, la survenue occasionnelle de vertiges ou de fatigue doit être prise en compte.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les adultes pendant le traitement par sacubitril/valsartan ont été l'hypotension (17,6 %), l'hyperkaliémie (11,6 %) et une altération de la fonction rénale (10,1 %) (voir rubrique 4.4). Des angiœdèmes ont été rapportés chez les patients traités avec sacubitril/valsartan (0,5 %) (voir description des effets indésirables spécifiques).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés selon le système de classification par organe et au sein de chaque classe par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, <1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	**Terme préférentiel**	**Fréquence**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperkaliémie*	Très fréquent
	Hypokaliémie	Fréquent
	Hypoglycémie	Fréquent
	Hyponatrémie	Peu fréquent
Troubles psychiatriques	Hallucinations**	Rare
	Troubles du sommeil	Rare
	Paranoïa	Très rare
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse	Fréquent
	Céphalée	Fréquent
	Syncope	Fréquent
	Sensation vertigineuse posturale	Peu fréquent
	Myoclonie	Fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Fréquent
Affections vasculaires	Hypotension*	Très fréquent
	Hypotension orthostatique	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent
	Nausées	Fréquent
	Gastrite	Fréquent
	Angiœdème intestinal	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Peu fréquent
	Rash	Peu fréquent
	Angiœdème*	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Altération de la fonction rénale*	Très fréquent
	Insuffisance rénale (insuffisance rénale, insuffisance rénale aigue)	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Fréquent
	Asthénie	Fréquent

*Voir description d'effets indésirables spécifiques.
**Y compris les hallucinations auditives et visuelles

Description d'effets indésirables spécifiques

Angiœdème
Des cas d'angiœdème ont été rapportés chez des patients traités par sacubitril/valsartan. Dans PARADIGM-HF, des angiœdèmes ont été rapportés chez 0,5 % des patients traités par sacubitril/valsartan en comparaison à 0,2 % des patients traités par énalapril. Une incidence plus élevée des angiœdèmes a été observée chez les patients noirs traités par sacubitril/valsartan (2,4 %) et énalapril (0,5 %) (voir rubrique 4.4).

Hyperkaliémie et kaliémie
Dans l'étude PARADIGM-HF, l'hyperkaliémie et la kaliémie>5.4 mmol/l ont été rapportées chez 11,6 % et 19,7 % des patients traités par sacubitril/valsartan et chez 14,0 % et 21,1 % des patients traités par énalapril, respectivement.

Pression artérielle
Dans PARADIGM-HF, l'hypotension et les diminutions de pression artérielle systolique cliniquement significatives (<90 mmHg et diminution par rapport à l'état initial de >20 mmHg) ont été rapportées chez 17,6 % et 4,76 % des patients traités par sacubitril/valsartan en comparaison à 11,9 % et 2,67 % des patients traités par énalapril, respectivement.

Insuffisance rénale
Dans PARADIGM-HF, l'altération de la fonction rénale a été rapportée chez 10,1 % des patients traités par sacubitril/valsartan et 11,5 % des patients traités par énalapril.

Population pédiatrique

Dans l'étude PANORAMA-HF, la sécurité de sacubitril/valsartan a été évaluée dans une étude randomisée, contrôlée par un comparateur actif, d'une durée de 52 semaines portant sur 375 patients pédiatriques insuffisants cardiaques (IC) âgés de 1 mois à <18 ans par rapport à l'énalapril. Les 215 patients qui ont participé à l'étude de suivi à long terme en ouvert (PANORAMA-HF OLE) ont été traités pendant une durée médiane de 2,5 ans, pouvant aller jusqu'à 4,5 ans. Le profil de sécurité observé dans les deux études était similaire à celui observé chez les patients adultes. Les données de sécurité chez les patients âgés de 1 mois à <1 an étaient limitées.

Les données de sécurité disponibles dans la population pédiatrique ayant une insuffisance hépatique modérée ou une insuffisance rénale modérée à sévère sont limitées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Les données disponibles concernant le surdosage chez l'homme sont limitées. Des doses uniques de 583 mg de sacubitril/617 mg de valsartan et des doses multiples de 437 mg de sacubitril/463 mg de valsartan (14 jours) ont été étudiées chez les volontaires sains adultes et ont été bien tolérées.

Le symptôme de surdosage le plus probable est l'hypotension liée à l'effet antihypertenseur de sacubitril/valsartan. Un traitement symptomatique doit être administré.

Il est peu probable que ce médicament puisse être éliminé par hémodialyse en raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARAII), autres associations, Code ATC: C09DX04.

Mécanisme d'action

Sacubitril/valsartan présente le mécanisme d'action d'un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine en inhibant à la fois la néprilysine (*neutral endopeptidase*, NEP) via le LBQ657, métabolite actif du promédicament sacubitril et en bloquant le récepteur de type 1 de l'angiotensine II (AT1) via le valsartan. Les effets cardiovasculaires complémentaires de sacubitril/valsartan chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont attribués à l'augmentation des peptides qui sont dégradés par la néprilysine tels que les peptides natriurétiques (NP) par LBQ657 et l'inhibition simultanée des effets de l'angiotensine II par le valsartan. Les NP exercent leurs effets physiologiques en activant des récepteurs membranaires à activité guanylate-cyclase, entraînant une augmentation des concentrations du second messager hormonal, la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Ceci peut entraîner une vasodilatation, une natriurèse et une diurèse, une augmentation de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal, une inhibition de la libération de rénine et d'aldostérone ainsi qu'une diminution de l'activité sympathique, et des effets anti-hypertrophique et anti-fibrotique.

Le valsartan empêche les effets néfastes cardiovasculaires et rénaux de l'angiotensine II en bloquant sélectivement les récepteurs AT1 ainsi que la libération d'aldostérone dépendante de l'angiotensine II. Cela prévient l'activation continue du système rénine-angiotensine-aldostérone et provoque une vasoconstriction, une rétention hydrosodée, une activation de la croissance et de la prolifération des cellules entraînant un remodelage cardiovasculaire mal adapté.

Effets pharmacodynamiques

Les effets pharmacodynamiques de sacubitril/valsartan ont été évalués après l'administration de doses uniques et multiples chez des sujets sains et chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque et sont en accord avec une inhibition simultanée de la néprilysine et du SRAA. Dans une étude de 7 jours menée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFEr), l'administration de sacubitril/valsartan a entraîné une augmentation initiale de la natriurèse, a augmenté le taux de GMPc urinaire et diminué les taux plasmatiques du peptide mi-régional pro-natriurétique auriculaire (MR-proANP) et du N-terminal pro peptide natriurétique de type B (NT-proBNP), en comparaison au valsartan. Dans une étude de 21 jours chez ces mêmes patients atteints d'ICFEr, sacubitril/valsartan a augmenté significativement les taux urinaires d'ANP et de GMPc et le taux plasmatique de GMPc et a diminué les taux plasmatiques de NT-proBNP, d'aldostérone et d'entholéline-1, par rapport à l'état initial. Le récepteur AT1 a aussi été bloqué comme le montre l'augmentation de l'activité rénine plasmatique et les concentrations de rénine plasmatiques. Dans l'étude PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan a diminué le taux de NT-proBNP et augmenté le taux plasmatique de BNP ainsi que le taux urinaire de GMPc de façon plus importante par rapport à l'énalapril. Dans l'étude PANORAMA-HF, une diminution du NT-proBNP a été observée aux semaines 4 et 12 pour le sacubitril/valsartan (40,2 % et 49,8 %) et l'énalapril (18,0 % et 44,9 %) par rapport à l'état initial. Les taux de NT-proBNP ont continué à diminuer tout au long de l'étude avec une diminution de 65,1 % pour le sacubitril/valsartan et 61,6 % pour l'énalapril à la semaine 52 par rapport à l'état initial. Le BNP n'est pas un biomarqueur approprié chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque traités par sacubitril/valsartan car c'est un substrat de la néprilysine (voir rubrique 4.4). Le NT-proBNP n'étant pas un substrat de la néprilysine, il est un biomarqueur plus adapté.

Dans une étude clinique approfondie de l'intervalle QTc menée chez des sujets masculins sains, des doses uniques de sacubitril/valsartan de 194 mg de sacubitril/206 mg de valsartan et 583 mg de sacubitril/617 mg de valsartan n'ont eu aucun effet sur la repolarisation cardiaque.

La néprilysine est l'une des enzymes impliquées dans la clairance du peptide β-amyloïde (Aβ) du cerveau et du liquide céphalo-rachidien (LCR). L'administration de sacubitril/valsartan à des sujets sains à raison de 194 mg de sacubitril/206 mg de valsartan une fois par jour pendant deux semaines a été accompagnée d'une augmentation de la concentration d'Aβ1-38 dans le LCR par rapport au placebo ; les concentrations d'Aβ1-40 et 1-42 dans le LCR n'ont pas été modifiées. La signification clinique de ces observations n'est pas connue (voir rubrique 5.3).

Efficacité et sécurité cliniques

Les dosages 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg et 97 mg/103 mg correspondent à 50 mg, 100 mg et 200 mg dans certaines publications.

PARADIGM-HF
PARADIGM-HF, l'étude pivot de phase III était une étude multinationale, randomisée, en double aveugle, comparant sacubitril/valsartan à l'énalapril chez 8 442 patients, les deux ayant été administrés en complément d'un autre traitement contre l'insuffisance cardiaque à des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique de classe II-IV de la NYHA avec réduction de la fraction d'éjection (fraction d'éjection du ventricule gauche [FEVG] ≤ 40 %, amendée plus tard à ≤ 35 %). Le critère d'évaluation principal était un critère composite regroupant les décès d'origine cardiovasculaire (CV) ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (IC). Les patients ayant une PAS<100 mmHg, une insuffisance rénale sévère (DFGe <30 ml/min/1,73 m^2) et une insuffisance hépatique sévère étaient exclus au moment de la sélection et par conséquent n'ont pas été étudiés.

Avant inclusion dans l'étude, les patients étaient traités de façon optimale par un traitement de référence comprenant des IEC/ARA II (> 99 %), des bêta-bloquants (94 %), des antagonistes de l'aldostérone (58 %) et des diurétiques (82 %). La durée médiane du suivi était de 27 mois et les patients ont été traités pendant une période maximale de 4,3 ans.

Les patients devaient arrêter leur traitement par IEC ou ARA II pour entrer dans une période de présélection en simple aveugle pendant laquelle ils recevaient d'abord l'énalapril 10 mg deux fois par jour suivi d'un traitement en simple aveugle par sacubitril/valsartan 100 mg deux fois par jour, augmenté jusqu'à 200 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.8 pour les arrêts pendant cette période). Les patients ont ensuite été randomisés dans la période en double aveugle de l'étude pour recevoir sacubitril/valsartan 200 mg ou l'énalapril 10 mg deux fois par jour [sacubitril/valsartan (n=4 209) ; énalapril (n=4 233)].

L'âge moyen de la population étudiée était de 64 ans et 19% étaient âgés de 75 ans ou plus. Lors de la randomisation, 70 % des patients étaient en classe II de la NYHA, 24 % en classe III et 0,7 % en classe IV. La FEVG moyenne était de 29 % et 963 (11,4%) patients avaient une FEVG initiale >35 % et ≤ 40 %.

Dans le groupe sacubitril/valsartan, 76 % des patients sont restés à la posologie cible de 200 mg deux fois par jour jusqu'à la fin de l'étude (dose journalière moyenne de 375 mg). Dans le groupe énalapril, 75 % des patients sont restés à la posologie cible de 10 mg deux fois par jour jusqu'à la fin de l'étude (dose journalière moyenne de 18,9 mg).

Sacubitril/valsartan était supérieur à l'énalapril en réduisant le risque de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 21,8 % par rapport à 26,5 % avec l'énalapril. Les réductions du risque absolu étaient de 4,7 % pour le critère composite des décès d'origine CV ou des hospitalisations pour IC, de 3,1 % pour la mortalité CV seule et de 2,8 % pour la 1ère hospitalisation pour IC seule. La réduction du risque relatif était de 20 % par rapport à l'énalapril (voir tableau 3). Cet effet a été observé précocement et s'est maintenu pendant toute la durée de l'essai (voir figure 1). Les deux composantes du critère ont contribué à la réduction du risque. La mort subite a contribué à 45 % des décès d'origine cardiovasculaire et a été diminuée de 20 % chez les patients traités par sacubitril/valsartan en comparaison aux patients traités par l'énalapril (hasard ratio [HR] : 0,80, p=0,0082). La défaillance cardiaque a contribué à 26 % des décès d'origine cardiovasculaire et a été diminuée de 21 % chez les patients traités par sacubitril/valsartan en comparaison aux patients traités par l'énalapril (HR : 0,79, p=0,0338).

Cette réduction du risque a été observée de façon cohérente et homogène dans l'ensemble des sous-groupes incluant : le sexe, l'âge, l'origine ethnique, la situation géographique, la classe de la NYHA (II/III), la fraction d'éjection, la fonction rénale, les antécédents de diabète ou d'hypertension artérielle, le traitement antérieur de l'insuffisance cardiaque et la fibrillation auriculaire.

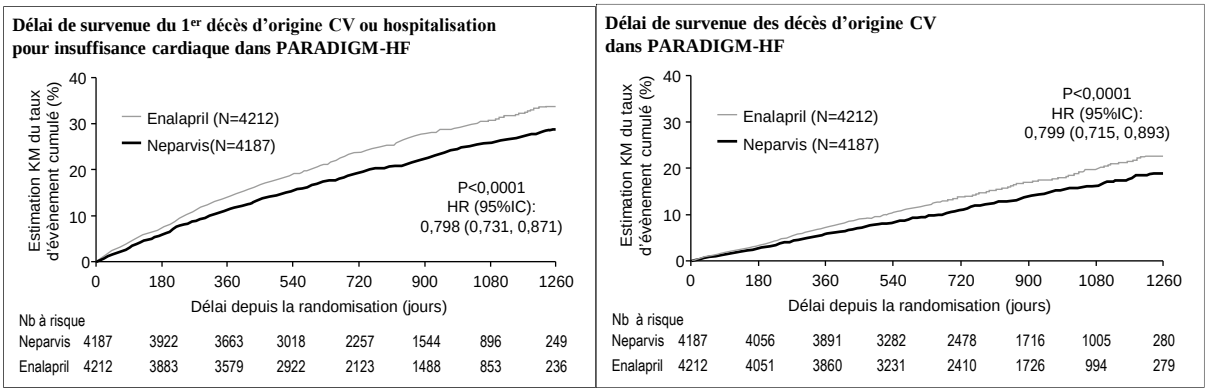
Sacubitril/valsartan a amélioré la survie en diminuant significativement la mortalité toutes causes confondues de 2,8 % (sacubitril/valsartan 17 %, énalapril 19,8 %). La réduction du risque relatif était de 16 % par rapport à l'énalapril (voir tableau 3).

Tableau 3 Effet du traitement concernant le critère d'évaluation principal composite, ses composantes et la mortalité toutes causes confondues au cours de la période moyenne de suivi de 27 mois

	Sacubitril/ valsartan N = 4 187♯ n (%)	**Énalapril N = 4 212♯ n (%)**	**Hazard ratio (IC 95 %)**	**Réduction du Risque Relatif**	**Valeur de p *****
Critère d'évaluation principal composite regroupant la mortalité CV et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20 %	0,0000002
Composantes individuelles du critère d'évaluation principal composite					
Mortalité CV **	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20 %	0,00004
Première hospitalisation pour insuffisance cardiaque	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21 %	0,00004
Critère d'évaluation secondaire					
Mortalité toutes causes confondues	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16 %	0,0005

* Le critère d'évaluation principal a été défini comme le délai de survenue du premier événement de décès d'origine CV ou d'hospitalisations pour IC.
** Les décès d'origine CV incluent tous les patients décédés jusqu'à la date limite, qu'ils aient été hospitalisés ou non.
*** Valeur p unilatérale.
♯ Échantillon complet d'analyse (Full Analysis Set, FAS)

Figure 1 Courbes de Kaplan-Meier du critère d'évaluation principal composite et de la mortalité cardiovasculaire



TITRATION

TITRATION était une étude de tolérance, d'une durée de 12 semaines, menée chez 538 patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique (classe II-IV de la NYHA) avec altération de la fonction systolique (fraction d'éjection du ventricule gauche ≤ 35 %), n'ayant jamais reçu un traitement par IEC ou ARA II ou recevant des doses variables d'IEC ou d'ARA II, avant d'être inclus dans l'étude. Les patients ont débuté leur traitement par une de dose de 50 mg deux fois par jour de sacubitril/valsartan, qui a été augmentée à 100 mg deux fois par jour jusqu'à la dose cible de 200 mg pendant soit 3 semaines soit 6 semaines.

Le nombre de patients n'ayant jamais reçu un traitement par IEC ou ARA II ou les ayant reçu à dose faible (équivalent à < 10 mg d'énalapril/jour), et capables d'atteindre et de maintenir la dose de 200 mg de sacubitril/valsartan a été plus élevé lorsque la dose était augmentée en 6 semaines (84,8 %) plutôt qu'en 3 semaines (73,6 %). Globalement, 76 % des patients ont été capables d'atteindre et de maintenir la dose cible de 200 mg de sacubitril/valsartan deux fois par jour sans aucune interruption ou diminution de la dose du traitement au cours des 12 semaines.

Population pédiatrique

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, une étude de phase 3, était une étude multinationale, randomisée, en double aveugle comparant le sacubitril/valsartan et l'énalapril chez 375 patients pédiatriques âgés de 1 mois à <18 ans atteints d'insuffisance cardiaque due à une dysfonction systolique ventriculaire gauche systémique (FEVG ≤45 % ou raccourcissement fractionnaire ≤22,5 %). L'objectif principal était de déterminer si le sacubitril/valsartan était supérieur à l'énalapril chez les patients pédiatriques atteints d'IC pour une durée de traitement de 52 semaines sur la base d'un critère de classement global. Le critère d'évaluation principal de classement global a été obtenu en classant les patients (du plus mauvais au meilleur résultat) en fonction d'événements cliniques tels que le décès, la mise en place d'une assistance respiratoire mécanique, l'inscription pour une transplantation cardiaque urgente, l'aggravation de l'IC, les mesures de la capacité fonctionnelle (scores NYHA/ROSS), et des symptômes d'IC rapportés par le patient (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Les patients avec des ventricules droits systémiques ou des ventricules simples et les patients avec une cardiomyopathie restrictive ou hypertrophique ont été exclus de l'étude. La dose cible d'entretien de sacubitril/valsartan était de 2,3 mg/kg deux fois par jour chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à <1 an et de 3,1 mg/kg deux fois par jour chez les patients âgés de 1 à <18 ans avec une dose maximale de 200 mg deux fois par jour. La dose cible d'entretien d'énalapril était de 0,15 mg/kg deux fois par jour chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à <1 an et de 0,2 mg/kg deux fois par jour chez les patients âgés de 1 à <18 ans avec une dose maximale de 10 mg deux fois par jour.

Dans l'étude, 9 patients étaient âgés de 1 mois à <1 an, 61 patients étaient âgés de 1 an à <2 ans, 85 patients étaient âgés de 2 à <6 ans et 220 patients étaient âgés de 6 à <18 ans. Au moment de l'inclusion, 15,7 % des patients étaient de classe NYHA/ROSS I, 69,3 % étaient de classe II, 14,4 % étaient de classe III et 0,5 % étaient de classe IV. La FEVG moyenne était de 32 %. Les causes sous-jacentes les plus fréquentes d'insuffisance cardiaque étaient liées à la cardiomyopathie (63,5 %). Avant la participation à l'étude, les patients étaient le plus souvent traités avec des IEC/ARA II (93 %), des bêta-bloquants (70 %), des antagonistes de l'aldostérone (70 %) et des diurétiques (84 %).

L'Odds ratio de Mann-Whitney du critère d'évaluation principal de classement global était de 0,907 (intervalle de confiance à 95 %, 0,72-1,14), numériquement en faveur du sacubitril/valsartan (voir tableau 4). Le sacubitril/valsartan et l'énalapril ont montré des améliorations cliniquement pertinentes comparables dans les critères d'évaluation secondaires de la classe NYHA/ROSS et la modification du score PGIS par rapport à l'état initial. À la semaine 52, les changements de la classe fonctionnelle NYHA/ROSS par rapport à l'état initial étaient : améliorés chez 37,7 % et 34,0 % ; inchangés chez 50,6 % et 56,6 % ; aggravés chez 11,7 % et 9,4 % des patients sous sacubitril/valsartan et énalapril respectivement. De même, les changements de score PGIS par rapport à l'état initial étaient : améliorés chez 35,5 % et 34,8 % ; inchangés chez 48,0 % et 47,5 % ; aggravés chez 16,5 % et 17,7 % des patients sous sacubitril/valsartan et énalapril respectivement. Le NT proBNP a été considérablement réduit par rapport à l'état initial dans les deux groupes de traitement. L'ampleur de la réduction du NT-proBNP avec Neparvis était similaire à celle observée chez les patients adultes souffrant d'insuffisance cardiaque dans PARADIGM-HF. Étant donné que le sacubitril/valsartan a amélioré les résultats et réduit le NT-proBNP dans PARADIGM-HF, les réductions de NT-proBNP associées aux améliorations symptomatiques et fonctionnelles observées dans PANORAMA-HF ont été considérées comme une base raisonnable pour déduire des bénéfices cliniques chez les patients pédiatriques insuffisants cardiaques. Il y avait trop peu de patients âgés de moins de 1 an pour évaluer l'efficacité du sacubitril/valsartan dans cette tranche d'âge.

Tableau 4 Effet du traitement pour le critère principal d'évaluation de classement global dans PANORAMA-HF

	Sacubitril/valsartan N=187	**Enalapril N=188**	**Effet du traitement**
Critère principal de classement global	Probabilité de résultat favorable (%)*	Probabilité de résultat favorable (%)*	Odds ratio** (95 % IC)
	52,4	47,6	0,907 (0,72-1,14)

* La probabilité de résultat favorable ou probabilité Mann Whitney (MWP) pour un traitement donné était estimée sur la base du pourcentage de réussite dans les comparaisons par paires du score de classement global pour chaque patient entre les patients traités par le sacubitril/valsartan et les patients traités par l'énalapril (chaque score supérieur compte comme une réussite et chaque score égal compte comme une demi-réussite).
** L'Odds ratio de Mann Whitney a été calculé comme la MWP estimée pour l'énalapril divisé par la MWP estimée pour le sacubitril/valsartan, avec une cote <1 en faveur du sacubitril/valsartan et >1 en faveur de l'énalapril.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le valsartan contenu dans sacubitril/valsartan a une biodisponibilité supérieure à celle du valsartan contenu dans d'autres formules de comprimé sur le marché ; 23 mg, 51 mg et 103 mg de valsartan dans sacubitril/valsartan sont respectivement équivalents à 40 mg, 80 mg et 160 mg de valsartan dans d'autres formules de comprimé sur le marché.

Population adulte

Absorption
Après administration par voie orale, sacubitril/valsartan se dissocie en valsartan et en la prodrogue sacubitril. Le sacubitril est ensuite métabolisé en un métabolite actif, le LBQ657. Ces molécules atteignent des pics de concentration en respectivement, 2 heures, 1 heure et 2 heures. La biodisponibilité absolue du sacubitril et du valsartan administrés par voie orale est estimée à plus de 60 % et 23 %, respectivement.

Après l'administration de sacubitril/valsartan deux fois par jour, les taux à l'état d'équilibre du sacubitril, du LBQ657 et du valsartan sont atteints en trois jours. A l'état d'équilibre, le sacubitril et le valsartan ne s'accumulent pas de façon significative, tandis que l'accumulation du LBQ657 est multipliée par 1,6. L'administration avec des aliments n'a pas eu d'impact significatif sur l'exposition au sacubitril, au LBQ657 et au valsartan. Sacubitril/valsartan peut être administré pendant ou en dehors des repas.

Distribution
Le sacubitril, le LBQ657 et le valsartan sont fortement liés aux protéines plasmatiques (94 % à 97 %). Par comparaison des niveaux d'exposition dans le plasma et dans le LCR, Neparvis ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique à des taux significatifs (0,28 %). Le volume moyen de distribution apparent du valsartan et du sacubitril était entre 75 litres et 103 litres, respectivement.

Biotransformation
Le sacubitril est rapidement transformé en LBQ657 par les carboxylestérases 1b et 1 ; LBQ657 n'est pas métabolisé de façon importante par la suite. Le valsartan est à peine métabolisé, avec seulement 20 % de la dose retrouvée sous forme de métabolites. Un métabolite hydroxyle du valsartan a été identifié dans le plasma à de faibles concentrations (<10 %).

Dans la mesure où le sacubitril et le valsartan sont à peine métabolisés par les enzymes du CYP450, leur administration concomitante avec des médicaments agissant sur ces enzymes ne devrait pas avoir d'incidence sur la pharmacocinétique.

Les études *in vitro* du métabolisme indiquent que le risque potentiel d'interaction impliquant le CYP 450 et sacubitril/valsartan est faible dans la mesure où le métabolisme de sacubitril/valsartan par les enzymes du CYP 450 est limité. Sacubitril/valsartan n'a pas d'effet inducteur ou inhibiteur sur les enzymes CYP 450.

Élimination
Après administration par voie orale, 52-68 % du sacubitril (principalement sous forme de LBQ657) et environ 13 % du valsartan et de ses métabolites sont excrétés dans les urines ; 37-48 % du sacubitril (principalement sous forme de LBQ657) et 86 % du valsartan et de ses métabolites sont excrétés dans les fèces.

Le sacubitril, le LBQ657 et le valsartan sont éliminés du plasma avec une demi-vie d'élimination moyenne ($T_{1/2}$) d'environ 1,43 heures, 11,48 heures et 9,90 heures, respectivement.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique du sacubitril, du LBQ657 et du valsartan étaient approximativement linéaires dans l'intervalle de doses de sacubitril/valsartan de 24 mg de sacubitril/26 mg de valsartan à 97 mg de sacubitril/103 mg de valsartan.

Populations particulières

Sujets âgés
L'exposition au LBQ657 et au valsartan est plus élevée de respectivement 42 % et 30 %, chez les patients âgés de plus de 65 ans par rapport aux patients plus jeunes.

Insuffisance rénale
Une corrélation a été observée entre la fonction rénale et l'exposition systémique au LBQ657 chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à sévère. L'exposition au LBQ657 chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (30 ml/min/1.73 m^2 ≤ DFGe <60 ml/min/1.73 m^2) et sévère (15 ml/min/1.73 m^2 ≤ DFGe <30 ml/min/1.73 m^2) a été 1,4 fois et 2,2 fois plus élevée que chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (60 ml/min/1.73 m^2 ≤ DFGe <90 ml/min/1.73 m^2), le groupe le plus large inclus dans PARADIGM-HF. L'exposition au valsartan a été similaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et sévère et chez ceux atteints d'insuffisance rénale légère. Aucune étude n'a été réalisée chez les patients dialysés. Néanmoins, le LBQ657 et le valsartan sont fortement liés aux protéines plasmatiques et sont donc peu susceptibles d'être éliminés par dialyse.

Insuffisance hépatique
Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, l'exposition au sacubitril a été multipliée par 1,5 et 3,4, au LBQ657 par 1,5 et 1,9 et au valsartan par 1,2 et 2,1, respectivement, par rapport aux sujets sains appariés. Néanmoins, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, les expositions aux concentrations libres de LBQ657 ont augmenté de 1,47 et 3,08 fois respectivement et les expositions aux concentrations libres de valsartan de 1,09 et 2,20 fois respectivement, par rapport aux sujets sains appariés. Sacubitril/valsartan n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, d'une cirrhose biliaire ou d'une cholestase (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Effet du sexe
La pharmacocinétique de sacubitril/valsartan (sacubitril, LBQ657 et valsartan) est similaire chez l'homme et la femme.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du sacubitril/valsartan a été évaluée dans l'insuffisance cardiaque pédiatrique chez les patients âgés de 1 mois à <1 an et de 1 an à <18 ans et a montré que le profil pharmacocinétique du sacubitril/valsartan dans la population pédiatrique est similaire à celui des adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques (incluant les études avec les composants, le sacubitril et le valsartan, et/ou avec sacubitril/valsartan) issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et de fertilité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Fertilité, reproduction et développement

Le traitement par sacubitril/valsartan pendant l'organogénèse a entraîné une augmentation de la mortalité embryonnaire et fœtale chez le rat à des doses ≥49 mg de sacubitril/51 mg de valsartan/kg/jour (≤0,72 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC) et chez le lapin à des doses ≥4,9 mg de sacubitril/5,1 mg de valsartan/kg/jour (2 fois et 0,03 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC du valsartan et du LBQ657, respectivement). Il est tératogène en raison d'une incidence faible d'hydrocéphalie fœtale, liée à des doses toxiques chez la mère, qui a été observée chez le lapin avec des doses de sacubitril/valsartan ≥4,9 mg de sacubitril/5,1 mg de valsartan/kg/jour. Les anomalies cardiovasculaires (principalement des cardiomégalies) ont été observées chez des fœtus de lapin à une dose maternelle non toxique (1,46 mg de sacubitril/1,54 mg de valsartan/kg/jour). Une augmentation légère dans deux variations fœtales du squelette (déformations des sternèbres, ossification bipartite des sternèbres) a été observée chez les lapins à une dose de sacubitril/valsartan de 4,9 mg de sacubitril/5,1 mg de valsartan/kg/jour). Les effets indésirables de sacubitril/valsartan sur le développement embryo-fœtal sont probablement liés à l'activité antagoniste sur le récepteur de l'angiotensine (voir rubrique 4.6).

Chez le lapin, le traitement par sacubitril pendant l'organogénèse a entraîné une létalité embryo-fœtale et une toxicité embryo-fœtale (diminution du poids corporel fœtal et malformations squelettiques) à des doses associées à une toxicité maternelle (500 mg/kg/jour ; 5,7 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC du LBQ657). Un léger retard généralisé de l'ossification a été observé à des doses >50 mg/kg/jour. Cette observation n'est pas considérée comme défavorable. Aucune preuve de toxicité embryo-fœtale ou de tératogénicité n'a été observée chez le rat traité par sacubitril. La Dose Sans Effet Nocif Observé (NOAEL) du sacubitril au niveau embryo-fœtal a été d'au moins 750 mg/kg/jour chez le rat et de 200 mg/kg/jour chez le lapin (2,2 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC du LBQ657).

Les études de développement pré- et post-natal menées chez le rat avec le sacubitril à des doses allant jusqu'à 750 mg/kg/jour (2,2 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC) et avec le valsartan à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (0,86 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC) montrent que le traitement par sacubitril/valsartan pendant l'organogénèse, la grossesse et l'allaitement pourraient avoir un effet sur le développement des petits et leur survie.

Autres résultats précliniques

Sacubitril/valsartan
Les effets de sacubitril/valsartan sur les concentrations de peptide β-amyloïde dans le LCR et le tissu cérébral ont été évalués chez de jeunes singes cynomolgus (âgés de 2 à 4 ans) traités par sacubitril/valsartan (à raison de 24 mg de sacubitril/26 mg de valsartan/kg/jour) pendant 2 semaines. Dans cette étude la clairance d'Aβ dans le LCR des singes cynomolgus a été diminuée, entraînant une augmentation des taux d'Aβ1-40, 1-42 et 1-38 dans le LCR ; aucune augmentation du taux d'Aβ correspondante n'a été observée dans le cerveau. Des augmentations des taux d'Aβ1-40 et 1-42 dans le LCR n'ont pas été observées dans une étude de 2 semaines réalisée chez des sujets humains sains (voir rubrique 5.1). De plus, dans une étude de toxicologie réalisée chez des singes cynomolgus traités par sacubitril/valsartan à raison de 146 mg de sacubitril/154 mg de valsartan/kg/jour pendant 39 semaines, aucune présence de plaques amyloïdes n'a été observée dans le cerveau. Cependant, la présence d'amyloïde n'a pas été mesurée quantitativement dans cette étude.

Sacubitril
Chez le jeune rat traité avec sacubitril (7 à 70 jours post-natals), il y a eu une diminution du développement de la masse osseuse liée à l'âge et de l'élongation osseuse à environ 2 fois l'ASC d'exposition au métabolite actif du sacubitril, LBQ657, sur la base d'une dose clinique pédiatrique de sacubitril/valsartan de 3,1 mg/kg deux fois par jour. Le mécanisme de ces découvertes chez les jeunes rats, et par conséquent la pertinence pour la population pédiatrique humaine, est inconnu. Une étude chez le rat adulte a montré uniquement un effet inhibiteur transitoire minimal sur la densité minérale osseuse mais aucun effet sur les autres critères liés à la croissance osseuse, suggérant l'absence d'effet du sacubitril sur les os dans les populations de patients adultes dans des conditions normales. Néanmoins, une interférence légère et transitoire du sacubitril lors de la phase précoce de consolidation de fracture ne peut être exclue chez l'adulte. Les données cliniques dans la population pédiatrique (étude PANORAMA-HF) n'ont pas mis en évidence d'impact du sacubitril/valsartan sur le poids corporel, la taille, le périmètre crânien et le taux de fracture. L'étude n'a pas mesuré la densité osseuse. Les données à long terme dans la population pédiatrique (PANORAMA-HF OLE) n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables du sacubitril/valsartan sur la croissance (osseuse) et le taux de fracture.

Valsartan
Chez le jeune rat traité avec valsartan (7 à 70 jours post-natals), des doses aussi faibles que 1 mg/kg/jour ont entraîné des modifications rénales irréversibles persistantes de type néphropathie tubulaire (parfois accompagnée de nécrose épithéliale tubulaire) et dilatation pelvienne. Ces modifications rénales représentent un effet pharmacologique exagéré attendu des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des antagonistes de type 1 de l'angiotensine II ; de tels effets sont observés lorsque les rats sont traités pendant leurs 13 premiers jours de vie. Cette période correspond aux 36 semaines de grossesse chez l'homme, qui peut occasionnellement être prolongée à 44 semaines après la conception chez l'homme. La maturation de la fonction rénale est un processus continu au cours de la première année de vie chez l'homme. Par conséquent, une pertinence clinique chez les patients pédiatriques de moins de 1 an ne peut être exclue, tandis que les données précliniques n'indiquent pas de problème de sécurité pour les patients pédiatriques de plus de 1 an.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée
Crospovidone de type A
Stéarate de magnésium
Talc
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage

Neparvis 24 mg/26 mg, comprimés pelliculés
Hypromellose, type substitution 2910 (3 mPa s)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (4 000)
Talc
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

Neparvis 49 mg/51 mg, comprimés pelliculés
Hypromellose, type substitution 2910 (3 mPa s)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (4 000)
Talc
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

Neparvis 97 mg/103 mg, comprimés pelliculés
Hypromellose, type substitution 2910 (3 mPa s)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (4 000)
Talc
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PVC/PVDC).

Neparvis 24 mg/26 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 14, 20, 28 ou 56 comprimés pelliculés et conditionnement multiple contenant 196 (7 conditionnements de 28) comprimés pelliculés.

Neparvis 49 mg/51 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 14, 20, 28 ou 56 comprimés pelliculés et conditionnement multiple contenant 168 (3 conditionnements de 56) ou 196 (7 conditionnements de 28) comprimés pelliculés.

Neparvis 97 mg/103 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 14, 20, 28 ou 56 comprimés pelliculés et conditionnement multiple contenant 168 (3 conditionnements de 56) ou 196 (7 conditionnements de 28) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Neparvis 24 mg/26 mg comprimés pelliculés

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

Neparvis 49 mg/51 mg comprimés pelliculés

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

Neparvis 97 mg/103 comprimés pelliculés

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 mai 2016
Date du dernier renouvellement : 11 février 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neparvis 6 mg/6 mg, granulés en gélules à ouvrir
Neparvis 15 mg/16mg, granulés en gélules à ouvrir

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Neparvis 6 mg/6 mg, granulés en gélules à ouvrir

Chaque gélule contient quatre granulés correspondant à 6,1 mg de sacubitril et 6,4 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

Neparvis 15 mg/16 mg, granulés en gélules à ouvrir

Chaque gélule contient dix granulés correspondant à 15,18 mg de sacubitril et 16,07 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés en gélules à ouvrir (granulés en gélule)

Les granulés sont blancs à légèrement jaunes et ronds, de forme biconvexe et d'environ 2 mm de diamètre. Ils sont contenus dans une gélule dure qui doit être ouverte avant l'administration.

Neparvis 6 mg/6 mg, granulés en gélules à ouvrir

La gélule se compose d'une tête blanche, portant l'inscription « 04 » en rouge et d'un corps transparent, portant l'inscription « NVR » en rouge. Une flèche est imprimée sur le corps et la tête.

Neparvis 15 mg/16 mg, granulés en gélules à ouvrir

La gélule se compose d'une tête jaune, portant l'inscription « 10 » en rouge et d'un corps transparent, portant l'inscription « NVR » en rouge. Une flèche est imprimée sur le corps et la tête.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Insuffisance cardiaque pédiatrique

Neparvis est indiqué chez les enfants et adolescents âgés d'un an ou plus dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Observations générales
Neparvis ne doit pas être administré de façon concomitante avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (ARAII). Compte tenu du risque potentiel d'angiœdème lors de l'administration concomitante d'un IEC, il doit être initié au moins 36 heures après l'arrêt du traitement par IEC (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Le valsartan contenu dans Neparvis a une bioéquivalence supérieure à celle du valsartan contenu dans d'autres formulations de comprimés commercialisés (voir rubrique 5.2).

En cas d'oubli d'une dose de Neparvis, le patient doit prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

Insuffisance cardiaque pédiatrique
Le tableau 1 présente la dose recommandée pour les patients pédiatriques. La dose recommandée doit être prise oralement deux fois par jour. La dose de Neparvis doit être augmentée toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la dose cible, en fonction de la tolérance du patient.

La dose la plus faible recommandée est de 6 mg/6 mg. Les doses peuvent être arrondies à la combinaison la plus proche de gélule entière de 6 mg/6 mg ou de 15 mg/16 mg. Lorsqu'on arrondit la dose vers le haut ou vers le bas pendant la phase d'augmentation de la dose, il convient de veiller à garantir une augmentation progressive jusqu'à la dose cible.

Pour les patients pesant plus de 40 kg, les comprimés pelliculés de Neparvis peuvent être utilisés.

Tableau 1 Recommandations de titration de dose

Poids du patient	A administrer deux fois par jour			
	Moitié de la dose initiale*	Dose initiale	Dose intermédiaire	Dose cible
Enfants de moins de 40 kg	0,8 mg/kg[#]	1,6 mg/kg[#]	2,3 mg/kg[#]	3,1 mg/kg[#]
Enfants de 40 kg à moins de 50 kg	0,8 mg/kg[#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Enfants de 50 kg et plus	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* La moitié de la dose initiale est recommandée chez les patients non traités par un IEC ou un ARA II ou ayant pris des faibles doses de ces derniers, chez les patients ayant une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) <60 mL/min/1,73 m²) et chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (voir « Populations particulières »).
[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg et 3,1 mg/kg correspondent à la quantité combinée de sacubitril et de valsartan et doivent être administrés sous la forme granulés.

Chez les patients actuellement non traités par un IEC ou un ARA II ou prenant des faibles doses de ces derniers, la moitié de la dose initiale est recommandée. Pour les enfants de 40 kg à moins de 50 kg, une dose initiale de 0,8 mg/kg deux fois par jour (sous forme de granulés) est recommandée. Après initiation, la dose doit être augmentée jusqu'au palier suivant en suivant les recommandations de titration de dose du Tableau 1 et être ajustée toutes les 3 à 4 semaines.

Par exemple, un patient pédiatrique pesant 25 kg non traité précédemment par un IEC doit débuter avec la moitié de la dose initiale standard, correspondant à 20 mg (25 kg x0,8 mg/kg) deux fois par jour, sous forme de granulés. Après avoir arrondi au nombre le plus proche de gélules entières, cela correspond à 2 gélules de sacubitril/valsartan de 6 mg/6 mg deux fois par jour.

Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients ayant une kaliémie >5,3 mmol/l ou une pression artérielle systolique (PAS) <5ème percentile de l'âge du patient. Si les patients présentent des problèmes de tolérance (PAS <5ème percentile de l'âge du patient, hypotension symptomatique, hyperkaliémie, dysfonctionnement rénal), un ajustement des médicaments concomitants, une diminution temporaire de la dose ou l'arrêt de Neparvis est recommandé (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (Débit de Filtration Glomérulaire [DFGe] de 60-90 ml/min/1,73 m^2).

La moitié de la dose initiale doit être envisagée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe de 30-60 ml/min/1,73 m^2). L'expérience clinique étant très limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m^2) (voir rubrique 5.1), Neparvis doit être administré avec précaution et la moitié de la dose initiale est recommandée. Chez les enfants de 40 kg à moins de 50 kg, une dose initiale de 0,8 mg/kg deux fois par jour est recommandée. Après initiation, la dose doit être augmentée en suivant les recommandations de titration toutes les 2 à 4 semaines.

Il n'y a pas d'expérience chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale et l'administration de Neparvis n'est pas recommandée.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh).

En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou ayant des valeurs des aspartate aminotransférase (ASAT)/ alanine aminotransférase (ALAT) deux fois supérieures à la limite normale supérieure, Neparvis doit être utilisé avec précaution chez ces patients et la moitié de la dose initiale recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Chez les enfants de 40 kg à moins de 50 kg, une dose initiale de 0,8 mg/kg deux fois par jour est recommandée. Après initiation, la dose doit être augmentée en suivant les recommandations de titration toutes les 2 à 4 semaines.

Neparvis est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, d'une cirrhose biliaire ou d'une cholestase (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Neparvis chez les enfants de moins de 1 an n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie orale.

Les granulés de Neparvis sont administrés en ouvrant la gélule et en saupoudrant le contenu sur une petite quantité d'aliments mous (1 à 2 cuillères à café). L'aliment contenant les granulés doit être immédiatement consommé. Les patients peuvent recevoir soit les gélules de 6 mg/6 mg (tête blanche) soit les gélules de 15 mg/16 mg (tête jaune) ou les deux pour atteindre les doses requises (voir rubrique 6.6). La gélule ne doit pas être avalée. Les enveloppes vides doivent être jetées après utilisation et ne doivent pas être avalées.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Utilisation concomitante d'IEC (voir rubriques 4.4 et 4.5). Neparvis ne doit être administré que 36 heures après l'arrêt de l'IEC.
- Antécédent d'angiœdème lié à un traitement antérieur par IEC ou ARA II (voir rubrique 4.4).
- Angiœdème héréditaire ou idiopathique (voir rubrique 4.4)
- Utilisation concomitante de médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFGe < 60 ml/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire ou cholestase (voir rubrique 4.2).
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

- L'association de sacubitril/valsartan avec un IEC est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angiœdème (voir rubrique 4.3). Sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose d'IEC. En cas d'arrêt de traitement par sacubitril/valsartan, le traitement par IEC ne devra être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

- L'association de sacubitril/valsartan avec des inhibiteurs directs de la rénine, tel que l'aliskiren n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). L'association de sacubitril/valsartan avec des produits contenant de l'aliskiren chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFGe < 60 ml/min/1,73 m^2) est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

- Neparvis contient du valsartan, et ne doit donc pas être administré avec un produit contenant un autre ARAII (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Hypotension

Le traitement ne doit pas être initié tant que la PAS n'est pas ≥100 mmHg pour l'adulte ou ≥5ème percentile de PAS de l'âge du patient dans la population pédiatrique. Les patients ayant une PAS en dessous de ces valeurs n'ont pas été étudiés (voir rubrique 5.1). Des cas d'hypotension symptomatique ont été rapportés chez des patients adultes traités par sacubitril/valsartan lors des études cliniques (voir rubrique 4.8), en particulier chez les patients ≥65 ans, chez les patients ayant une maladie rénale et chez ceux ayant une PAS basse (<112 mmHg). Lors de l'initiation du traitement ou l'adaptation de dose de sacubitril/valsartan, la pression artérielle doit être surveillée en routine. En cas d'hypotension, une diminution de dose ou un arrêt temporaire de sacubitril/valsartan est recommandé (voir rubrique 4.2). L'ajustement de la posologie des diurétiques, des traitements antihypertenseurs concomitants et le traitement des autres causes de l'hypotension (par exemple, l'hypovolémie) doivent être envisagés. Une hypotension symptomatique est plus susceptible de survenir en cas d'hypovolémie, par exemple à la suite d'un traitement diurétique, d'un régime alimentaire hyposodé, d'une diarrhée ou de vomissements. La déplétion sodique et/ou volémique doit être corrigée avant d'instaurer le traitement par sacubitril/valsartan, néanmoins ces mesures doivent être évaluées avec précaution en tenant compte du risque de surcharge volémique.

Insuffisance rénale

La fonction rénale des patients atteints d'insuffisance cardiaque doit toujours être évaluée. Les patients atteints d'insuffisance rénale légère et modérée ont plus de risque de développer une hypotension (voir rubrique 4.2). L'expérience clinique est limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m^2) et ils peuvent être plus exposés à un risque d'hypotension (voir rubrique 4.2). Il n'y a pas d'expérience chez les patients en insuffisance rénale terminale et l'administration de sacubitril/valsartan n'est pas recommandée.

Dégradation de la fonction rénale

L'administration de sacubitril/valsartan peut être associée à une dégradation de la fonction rénale. Ce risque peut être accru par la déshydratation ou l'utilisation concomitante d'antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voir rubrique 4.5). Une diminution de dose doit être envisagée chez les patients qui développent une diminution cliniquement significative de la fonction rénale.

Hyperkaliémie

Le traitement ne doit pas être initié si la kaliémie est >5,4 mmol/l chez les adultes et >5,3 mmol/l chez les patients pédiatriques. L'administration de sacubitril/valsartan peut être associée à un risque accru d'hyperkaliémie bien qu'une hypokaliémie puisse aussi survenir (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller la kaliémie, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une insuffisance rénale, un diabète, un hypoaldostéronisme ou chez ceux ayant un régime alimentaire riche en potassium ou prenant des antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes (voir rubrique 4.2). En cas d'hyperkaliémie cliniquement significative, une adaptation des traitements concomitants, une diminution de la posologie ou un arrêt est recommandé. En cas de kaliémie >5,4 mmol/l, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Angiœdème

Des cas d'angiœdème sont survenus chez des patients traités par sacubitril/valsartan. En cas d'angiœdème, le traitement par sacubitril/valsartan doit être arrêté immédiatement. Un traitement et une surveillance appropriés doivent être mis en place jusqu'à la disparition totale et durable des signes et symptômes. Il ne doit pas être ré-administré. Dans les cas confirmés d'angiœdème où l'œdème était limité au visage et aux lèvres, celui-ci a disparu généralement sans traitement, bien que des antihistaminiques se soient avérés utiles pour soulager les symptômes.

Un angiœdème associé à un œdème laryngé peut s'avérer fatal. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible d'entraîner une obstruction des voies respiratoires, un traitement approprié, tel qu'une injection de solution d'adrénaline à 1 mg/1 ml (de 0,3 ml à 0,5 ml) et/ou des mesures visant à dégager les voies respiratoires, doivent être administrées rapidement.

L'administration de sacubitril/valsartan chez les patients ayant des antécédents connus d'angiœdème n'a pas été étudiée. Ces patients étant plus exposés au risque d'angiœdème, l'administration de sacubitril/valsartan doit se faire avec prudence. Sacubitril/valsartan est contre-indiqué chez les patients ayant un antécédent d'angiœdème lié à un traitement antérieur par IEC ou ARA II ou chez ceux ayant des angiœdèmes héréditaires ou idiopathiques (voir rubrique 4.3).

Les patients noirs présentent un risque accru de développer un angiœdème (voir rubrique 4.8).

Des angiœdèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le valsartan (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angiœdème intestinal est diagnostiqué, sacubitril/valsartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Sténose de l'artère rénale

Sacubitril/valsartan peut augmenter l'urémie et la créatininémie chez les patients présentant une sténose artérielle rénale unilatérale ou bilatérale. Une prudence particulière s'impose en cas de sténose de l'artère rénale et une surveillance de la fonction rénale est recommandée.

Patients de classe fonctionnelle New York Heart Association (NYHA) IV

En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients de classe fonctionnelle NYHA IV, l'initiation du traitement par sacubitril/valsartan devra être effectuée avec précaution chez ces patients.

Peptide natriurétique de type B (BNP)

Le BNP n'est pas un biomarqueur approprié chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque traités par sacubitril/valsartan car c'est un substrat de la néprilysine (voir rubrique 5.1).

Patients ayant une insuffisance hépatique

L'expérience clinique est limitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou ayant des valeurs d'ASAT/ALAT deux fois supérieures à la limite normale supérieure. Chez ces patients, l'exposition peut être augmentée et la sécurité d'emploi n'est pas établie. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'administration chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2). Sacubitril/valsartan est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, une cirrhose biliaire ou une cholestase (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3).

Troubles psychiatriques

Des évènements psychiatriques tels que des hallucinations, une paranoïa et des troubles du sommeil, dans un contexte d'évènements psychotiques, ont été associés à l'utilisation du sacubitril/valsartan. Si un patient présente de tels évènements, l'arrêt du traitement par sacubitril/valsartan doit être envisagé.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 97 mg/103 mg, c-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions entraînant une contre-indication

IEC
L'utilisation concomitante de sacubitril/valsartan avec des IEC est contre-indiquée, car l'inhibition concomitante de la néprilysine et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut accroître le risque d'angiœdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose d'IEC. Le traitement par IEC ne doit être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Aliskiren
L'utilisation concomitante de sacubitril/valsartan avec des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFGe < 60 ml/min/1,73 m^2) (voir rubrique 4.3). L'association de sacubitril/valsartan avec des inhibiteurs directs de la rénine tel que l'aliskiren n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). L'association de sacubitril/valsartan avec l'aliskiren est potentiellement associée à une fréquence plus élevée d'effets indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et une altération de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aigüe) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Interactions en raison desquelles l'utilisation concomitante est déconseillée

Sacubitril/valsartan contient du valsartan, et ne doit donc pas être administré avec un produit contenant un autre ARAII (voir rubrique 4.4).

Interactions nécessitant des précautions

Substrats d'OATP1B1 et OATP1B3, par exemple les statines
Les données *in vitro* indiquent que le sacubitril a un effet inhibiteur sur les transporteurs OATP1B1 et OATP1B3. Par conséquent Neparvis peut augmenter l'exposition systémique aux substrats d'OATP1B1, d'OATP1B3 tels que les statines. L'administration concomitante de sacubitril/valsartan augmente la C_{max} de l'atorvastatine et de ses métabolites jusqu'à 2 fois et l'ASC jusqu'à 1,3 fois. Une prudence particulière s'impose en cas d'administration concomitante de sacubitril/valsartan avec des statines. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de Neparvis avec la simvastatine.

Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) dont le sildénafil
À l'état d'équilibre, l'ajout d'une dose unique de sildénafil au traitement par sacubitril/valsartan chez des patients hypertendus a été associé à une baisse de la pression artérielle significativement plus importante que celle observée lors de l'administration de sacubitril/valsartan seul. Par conséquent, une prudence particulière s'impose en cas d'administration de sildénafil ou d'autres inhibiteurs de la PDE5 chez des patients traités par sacubitril/valsartan.

Potassium
L'utilisation concomitante de diurétiques antikaliurétiques (triamtérène, amiloride), d'antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes (par exemple spironolactone, éplérénone), de suppléments potassiques, de substituts de sel contenant du potassium ou d'autres produits (tel que l'héparine) peut entraîner une augmentation de la kaliémie et une augmentation de la créatininémie. En cas de traitement concomitant de sacubitril/valsartan avec ces médicaments, une surveillance de la kaliémie est recommandée (voir rubrique 4.4).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (inhibiteurs de la COX-2)
Chez les patients âgés, les patients présentant une déplétion volémique (y compris ceux sous traitement diurétique) ou les patients dont la fonction rénale est altérée, l'utilisation concomitante de sacubitril/valsartan et d'AINS peut entraîner un risque accru de dégradation de la fonction rénale. Par conséquent, une surveillance de la fonction rénale en cas d'instauration ou de modification du traitement chez les patients traités par sacubitril/valsartan qui prennent des AINS de façon concomitante est recommandée (voir rubrique 4.4).

Lithium
Des augmentations réversibles de la lithémie et de sa toxicité ont été observées lors de l'administration concomitante de lithium avec des IEC ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II dont le sacubitril/valsartan. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée. Si une telle association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée. Si un diurétique est également administré, le risque de toxicité liée au lithium pourrait être encore plus important.

Furosémide
L'administration concomitante de sacubitril/valsartan et de furosémide n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de sacubitril/valsartan mais a diminué la C_{max} et l'ASC du furosémide de 50 % et 28 % respectivement. Bien que le volume urinaire n'ait pas été modifié de façon significative, l'excrétion urinaire de sodium a été diminuée dans les 4 heures et 24 heures suivant leur administration concomitante. La dose moyenne journalière de furosémide n'a pas été modifiée par rapport à la dose initiale jusqu'à la fin de l'étude PARADIGM-HF chez les patients traités par sacubitril/valsartan.

Dérivés nitrés, par exemple nitroglycérine
Il n'y a pas eu d'interaction entre sacubitril/valsartan et la nitroglycérine administrée par voie intraveineuse en ce qui concerne la réduction de la pression artérielle. L'administration concomitante de nitroglycérine et de sacubitril/valsartan a été associée à une différence de la fréquence cardiaque de 5 bpm en comparaison à l'administration de nitroglycérine seule. Un effet similaire sur la fréquence cardiaque peut survenir lorsque sacubitril/valsartan est administré de façon concomitante avec des dérivés nitrés administrés par voies sublinguale, orale ou transdermique. En général, une adaptation de dose n'est pas nécessaire.

Transporteurs OATP et MRP2
Le métabolite actif du sacubitril (LBQ657) et le valsartan sont des substrats d'OATP1B1, OATP1B3, OAT1 et OAT3 ; le valsartan est aussi un substrat du MRP2. Par conséquent, l'administration concomitante de sacubitril/valsartan avec des inhibiteurs d'OATP1B1, OATP1B3 ou d'OAT3 (comme la rifampicine ou la ciclosporine), d'OAT1 (comme le ténofovir, le cidofovir) ou de MRP2 (comme le ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique du LBQ657 ou du valsartan. Une surveillance adaptée doit être faite lors de l'initiation ou de l'arrêt de traitement avec de tels médicaments.

Metformine
L'administration concomitante de sacubitril/valsartan et de la metformine a diminué la C_{max} et l'ASC de la metformine de 23 %. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue. Par conséquent, l'état clinique du patient doit être évalué lors de l'initiation du traitement par sacubitril/valsartan chez des patients recevant de la metformine.

Interaction non significative

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de sacubitril/valsartan et de digoxine, warfarine, hydrochlorothiazide, amlodipine, oméprazole, carvédilol ou une association de lévonorgestrel/éthinylestradiol.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'administration de sacubitril/valsartan n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse et elle est contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Valsartan
Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité suite à l'exposition aux IEC pendant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes, néanmoins une augmentation légère du risque ne peut être exclue. Alors qu'il n'y a pas de données épidémiologiques contrôlées sur le risque avec les ARAII, des risques similaires peuvent exister avec cette classe de médicament. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, les patientes envisageant une grossesse doivent prendre des traitements antihypertenseurs alternatifs avec un profil de sécurité établi chez les femmes enceintes. Lorsque la grossesse est confirmée, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif doit être initié. L'exposition à un traitement par ARAII pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse est connue pour induire une foetotoxicité chez l'homme (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retardement de l'ossification crânienne) et toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

En cas d'exposition aux ARAII à partir du deuxième trimestre de grossesse, un contrôle de la fonction rénale et du crâne par ultrasons est recommandé. Les nourrissons nés de femmes ayant pris des ARAII doivent être étroitement observés pour l'hypotension (voir rubrique 4.3).

Sacubitril
Il n'existe pas de données concernant l'administration de sacubitril chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Sacubitril/valsartan
Il n'existe pas de données concernant l'administration de sacubitril/valsartan chez la femme enceinte. Les études chez l'animal avec sacubitril/valsartan ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Selon les données disponibles limitées, sacubitril et son métabolite actif LBQ657 sont excrétés dans le lait maternel en quantité très faible, avec une dose relative estimée pour le nourrisson de 0,01 % pour sacubitril et de 0,46 % pour le métabolite actif LBQ657 lorsqu'il est administré aux femmes allaitantes à une dose de 24 mg/26 mg de sacubitril/valsartan, deux fois par jour. Lors de ces analyses, valsartan était sous la limite de détection. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de sacubitril/valsartan chez les nouveaux-nés/nourrissons. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités, Neparvis n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'effet de sacubitril/valsartan sur la fertilité humaine. Aucune altération de la fertilité n'a été mise en évidence lors des études réalisées chez des rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sacubitril/valsartan a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines, la survenue occasionnelle de vertiges ou de fatigue doit être prise en compte.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les adultes pendant le traitement par sacubitril/valsartan ont été l'hypotension (17,6 %), l'hyperkaliémie (11,6 %)et une altération de la fonction rénale (10,1 %) (voir rubrique 4.4). Des angiœdèmes ont été rapportés chez les patients traités avec sacubitril/valsartan (0,5 %) (voir description des effets indésirables spécifiques).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés selon le système de classification par organe et au sein de chaque classe par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, <1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	**Terme préférentiel**	**Fréquence**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperkaliémie*	Très fréquent
	Hypokaliémie	Fréquent
	Hypoglycémie	Fréquent
	Hyponatrémie	Peu fréquent
Troubles psychiatriques	Hallucinations**	Rare
	Troubles du sommeil	Rare
	Paranoïa	Très rare
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse	Fréquent
	Céphalée	Fréquent
	Syncope	Fréquent
	Sensation vertigineuse posturale	Peu fréquent
	Myoclonie	Fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Fréquent
Affections vasculaires	Hypotension*	Très fréquent
	Hypotension orthostatique	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent
	Nausées	Fréquent
	Gastrite	Fréquent
	Angiœdème intestinal	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Peu fréquent
	Rash	Peu fréquent
	Angiœdème*	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Altération de la fonction rénale*	Très fréquent
	Insuffisance rénale (insuffisance rénale, insuffisance rénale aigue)	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Fréquent
	Asthénie	Fréquent

*Voir description d'effets indésirables spécifiques.
**Y compris les hallucinations auditives et visuelles

Description d'effets indésirables spécifiques

Angiœdème
Des cas d'angiœdème ont été rapportés chez des patients traités par sacubitril/valsartan. Dans PARADIGM-HF, des angiœdèmes ont été rapportés chez 0,5 % des patients traités par sacubitril/valsartan en comparaison à 0,2 % des patients traités par énalapril. Une incidence plus élevée des angiœdèmes a été observée chez les patients noirs traités par sacubitril/valsartan (2,4 %) et énalapril (0,5 %) (voir rubrique 4.4).

Hyperkaliémie et kaliémie
Dans l'étude PARADIGM-HF, l'hyperkaliémie et la kaliémie>5.4 mmol/l ont été rapportées chez 11,6 % et 19,7 % des patients traités par sacubitril/valsartan et chez 14,0 % et 21,1 % des patients traités par énalapril, respectivement.

Pression artérielle
Dans PARADIGM-HF, l'hypotension et les diminutions de pression artérielle systolique cliniquement significatives (<90 mmHg et diminution par rapport à l'état initial de >20 mmHg) ont été rapportées chez 17,6 % et 4,76 % des patients traités par sacubitril/valsartan en comparaison à 11,9 % et 2,67 % des patients traités par énalapril, respectivement.

Insuffisance rénale
Dans PARADIGM-HF, l'altération de la fonction rénale a été rapportée chez 10,1 % des patients traités par sacubitril/valsartan et 11,5 % des patients traités par énalapril.

Population pédiatrique

Dans l'étude PANORAMA-HF, la sécurité de sacubitril/valsartan a été évaluée dans une étude randomisée, contrôlée par un comparateur actif, d'une durée de 52 semaines portant sur 375 patients pédiatriques insuffisants cardiaques (IC) âgés de 1 mois à <18 ans par rapport à l'énalapril. Les 215 patients qui ont participé à l'étude de suivi à long terme en ouvert (PANORAMA-HF OLE) ont été traités pendant une durée médiane de 2,5 ans, pouvant aller jusqu'à 4,5 ans. Le profil de sécurité observé dans les deux études était similaire à celui observé chez les patients adultes. Les données de sécurité chez les patients âgés de 1 mois à <1 an étaient limitées.

Les données de sécurité disponibles dans la population pédiatrique ayant une insuffisance hépatique modérée ou une insuffisance rénale modérée à sévère sont limitées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Les données disponibles concernant le surdosage chez l'homme sont limitées. Des doses uniques de 583 mg de sacubitril/617 mg de valsartan et des doses multiples de 437 mg de sacubitril/463 mg de valsartan (14 jours) ont été étudiées chez les volontaires sains adultes et ont été bien tolérées.

Le symptôme de surdosage le plus probable est l'hypotension liée à l'effet antihypertenseur de sacubitril/valsartan. Un traitement symptomatique doit être administré.

Il est peu probable que ce médicament puisse être éliminé par hémodialyse en raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARAII), autres associations, Code ATC: C09DX04.

Mécanisme d'action

Sacubitril/valsartan présente le mécanisme d'action d'un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine en inhibant à la fois la néprilysine (*neutral endopeptidase*, NEP) via le LBQ657, métabolite actif du promédicament sacubitril et en bloquant le récepteur de type 1 de l'angiotensine II (AT1) via le valsartan. Les effets cardiovasculaires complémentaires de sacubitril/valsartan chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont attribués à l'augmentation des peptides qui sont dégradés par la néprilysine tels que les peptides natriurétiques (NP) par LBQ657 et l'inhibition simultanée des effets de l'angiotensine II par le valsartan. Les NP exercent leurs effets physiologiques en activant des récepteurs membranaires à activité guanylate-cyclase, entraînant une augmentation des concentrations du second messager hormonal, la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Ceci peut entraîner une vasodilatation, une natriurèse et une diurèse, une augmentation de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal, une inhibition de la libération de rénine et d'aldostérone ainsi qu'une diminution de l'activité sympathique, et des effets anti-hypertrophique et anti-fibrotique.

Le valsartan empêche les effets néfastes cardiovasculaires et rénaux de l'angiotensine II en bloquant sélectivement les récepteurs AT1 ainsi que la libération d'aldostérone dépendante de l'angiotensine II. Cela prévient l'activation continue du système rénine-angiotensine-aldostérone et provoque une vasoconstriction, une rétention hydrosodée, une activation de la croissance et de la prolifération des cellules entraînant un remodelage cardiovasculaire mal adapté.

Effets pharmacodynamiques

Les effets pharmacodynamiques de sacubitril/valsartan ont été évalués après l'administration de doses uniques et multiples chez des sujets sains et chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque et sont en accord avec une inhibition simultanée de la néprilysine et du SRAA. Dans une étude de 7 jours menée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFEr), l'administration de sacubitril/valsartan a entraîné une augmentation initiale de la natriurèse, a augmenté le taux de GMPc urinaire et diminué les taux plasmatiques du peptide mi-régional pro-natriurétique auriculaire (MR-proANP) et du N-terminal pro peptide natriurétique de type B (NT-proBNP), en comparaison au valsartan. Dans une étude de 21 jours chez ces mêmes patients atteints d'ICFEr, sacubitril/valsartan a augmenté significativement les taux urinaires d'ANP et de GMPc et le taux plasmatique de GMPc et a diminué les taux plasmatiques de NT-proBNP, d'aldostérone et d'entholéline-1, par rapport à l'état initial. Le récepteur AT1 a aussi été bloqué comme le montre l'augmentation de l'activité rénine plasmatique et les concentrations de rénine plasmatiques. Dans l'étude PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan a diminué le taux de NT-proBNP et augmenté le taux plasmatique de BNP ainsi que le taux urinaire de GMPc de façon plus importante par rapport à l'énalapril. Dans l'étude PANORAMA-HF, une diminution du NT-proBNP a été observée aux semaines 4 et 12 pour le sacubitril/valsartan (40,2 % et 49,8 %) et l'énalapril (18,0 % et 44,9 %) par rapport à l'état initial. Les taux de NT-proBNP ont continué à diminuer tout au long de l'étude avec une diminution de 65,1 % pour le sacubitril/valsartan et 61,6 % pour l'énalapril à la semaine 52 par rapport à l'état initial. Le BNP n'est pas un biomarqueur approprié chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque traités par sacubitril/valsartan car c'est un substrat de la néprilysine (voir rubrique 4.4). Le NT-proBNP n'étant pas un substrat de la néprilysine, il est un biomarqueur plus adapté.

Dans une étude clinique approfondie de l'intervalle QTc menée chez des sujets masculins sains, des doses uniques de sacubitril/valsartan de 194 mg de sacubitril/206 mg de valsartan et 583 mg de sacubitril/617 mg de valsartan n'ont eu aucun effet sur la repolarisation cardiaque.

La néprilysine est l'une des enzymes impliquées dans la clairance du peptide β-amyloïde (Aβ) du cerveau et du liquide céphalo-rachidien (LCR). L'administration de sacubitril/valsartan à des sujets sains à raison de 194 mg de sacubitril/206 mg de valsartan une fois par jour pendant deux semaines a été accompagnée d'une augmentation de la concentration d'Aβ1-38 dans le LCR par rapport au placebo ; les concentrations d'Aβ1-40 et 1-42 dans le LCR n'ont pas été modifiées. La signification clinique de ces observations n'est pas connue (voir rubrique 5.3).

Efficacité et sécurité cliniques

Les dosages 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg et 97 mg/103 mg correspondent à 50 mg, 100 mg et 200 mg dans certaines publications.

PARADIGM-HF
PARADIGM-HF, l'étude pivot de phase III était une étude multinationale, randomisée, en double aveugle, comparant sacubitril/valsartan à l'énalapril chez 8 442 patients, les deux ayant été administrés en complément d'un autre traitement contre l'insuffisance cardiaque à des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique de classe II-IV de la NYHA avec réduction de la fraction d'éjection (fraction d'éjection du ventricule gauche [FEVG] ≤ 40 %, amendée plus tard à ≤ 35 %). Le critère d'évaluation principal était un critère composite regroupant les décès d'origine cardiovasculaire (CV) ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (IC). Les patients ayant une PAS<100 mmHg, une insuffisance rénale sévère (DFGe <30 ml/min/1,73 m^2) et une insuffisance hépatique sévère étaient exclus au moment de la sélection et par conséquent n'ont pas été étudiés.

Avant inclusion dans l'étude, les patients étaient traités de façon optimale par un traitement de référence comprenant des IEC/ARA II (> 99 %), des bêta-bloquants (94 %), des antagonistes de l'aldostérone (58 %) et des diurétiques (82 %). La durée médiane du suivi était de 27 mois et les patients ont été traités pendant une période maximale de 4,3 ans.

Les patients devaient arrêter leur traitement par IEC ou ARA II pour entrer dans une période de présélection en simple aveugle pendant laquelle ils recevaient d'abord l'énalapril 10 mg deux fois par jour suivi d'un traitement en simple aveugle par sacubitril/valsartan 100 mg deux fois par jour, augmenté jusqu'à 200 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.8 pour les arrêts pendant cette période). Les patients ont ensuite été randomisés dans la période en double aveugle de l'étude pour recevoir sacubitril/valsartan 200 mg ou l'énalapril 10 mg deux fois par jour [sacubitril/valsartan (n=4 209) ; énalapril (n=4 233)].

L'âge moyen de la population étudiée était de 64 ans et 19% étaient âgés de 75 ans ou plus. Lors de la randomisation, 70 % des patients étaient en classe II de la NYHA, 24 % en classe III et 0,7 % en classe IV. La FEVG moyenne était de 29 % et 963 (11,4 %) patients avaient une FEVG initiale >35 % et ≤ 40 %.

Dans le groupe sacubitril/valsartan, 76 % des patients sont restés à la posologie cible de 200 mg deux fois par jour jusqu'à la fin de l'étude (dose journalière moyenne de 375 mg). Dans le groupe énalapril, 75 % des patients sont restés à la posologie cible de 10 mg deux fois par jour jusqu'à la fin de l'étude (dose journalière moyenne de 18,9 mg).

Sacubitril/valsartan était supérieur à l'énalapril en réduisant le risque de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 21,8 % par rapport à 26,5 % avec l'énalapril. Les réductions du risque absolu étaient de 4,7 % pour le critère composite des décès d'origine CV ou des hospitalisations pour IC, de 3,1 % pour la mortalité CV seule et de 2,8 % pour la 1ère hospitalisation pour IC seule. La réduction du risque relatif était de 20 % par rapport à l'énalapril (voir tableau 3). Cet effet a été observé précocement et s'est maintenu pendant toute la durée de l'essai (voir figure 1). Les deux composantes du critère ont contribué à la réduction du risque. La mort subite a contribué à 45 % des décès d'origine cardiovasculaire et a été diminuée de 20 % chez les patients traités par sacubitril/valsartan en comparaison aux patients traités par l'énalapril (hasard ratio [HR] : 0,80, p=0,0082). La défaillance cardiaque a contribué à 26 % des décès d'origine cardiovasculaire et a été diminuée de 21 % chez les patients traités par sacubitril/valsartan en comparaison aux patients traités par l'énalapril (HR : 0,79, p=0,0338).

Cette réduction du risque a été observée de façon cohérente et homogène dans l'ensemble des sous-groupes incluant : le sexe, l'âge, l'origine ethnique, la situation géographique, la classe de la NYHA (II/III), la fraction d'éjection, la fonction rénale, les antécédents de diabète ou d'hypertension artérielle, le traitement antérieur de l'insuffisance cardiaque et la fibrillation auriculaire.

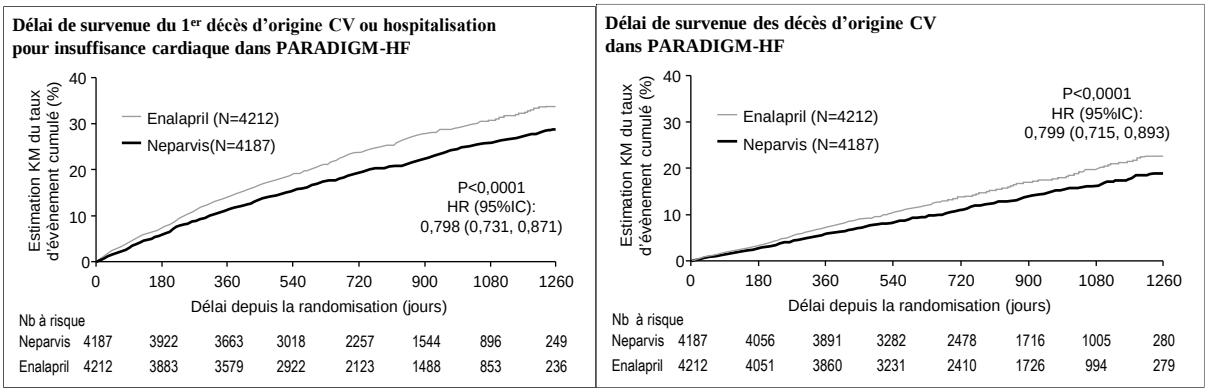
Sacubitril/valsartan a amélioré la survie en diminuant significativement la mortalité toutes causes confondues de 2,8 % (sacubitril/valsartan 17 %, énalapril 19,8 %). La réduction du risque relatif était de 16 % par rapport à l'énalapril (voir tableau 3).

Tableau 3 Effet du traitement concernant le critère d'évaluation principal composite, ses composantes et la mortalité toutes causes confondues au cours de la période moyenne de suivi de 27 mois

	Sacubitril/ valsartan N = 4 187♯ n (%)	**Énalapril N = 4 212♯ n (%)**	**Hazard ratio (IC 95 %)**	**Réduction du Risque Relatif**	**Valeur de p *****
Critère d'évaluation principal composite regroupant la mortalité CV et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20 %	0,0000002
Composantes individuelles du critère d'évaluation principal composite					
Mortalité CV **	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20 %	0,00004
Première hospitalisation pour insuffisance cardiaque	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21 %	0,00004
Critère d'évaluation secondaire					
Mortalité toutes causes confondues	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16 %	0,0005

* Le critère d'évaluation principal a été défini comme le délai de survenue du premier événement de décès d'origine CV ou d'hospitalisations pour IC.
** Les décès d'origine CV incluent tous les patients décédés jusqu'à la date limite, qu'ils aient été hospitalisés ou non.
*** Valeur p unilatérale.
♯ Échantillon complet d'analyse (Full Analysis Set, FAS)

Figure 1 Courbes de Kaplan-Meier du critère d'évaluation principal composite et de la mortalité cardiovasculaire



TITRATION

TITRATION était une étude de tolérance, d'une durée de 12 semaines, menée chez 538 patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique (classe II-IV de la NYHA) avec altération de la fonction systolique (fraction d'éjection du ventricule gauche ≤ 35 %), n'ayant jamais reçu un traitement par IEC ou ARA II ou recevant des doses variables d'IEC ou d'ARA II, avant d'être inclus dans l'étude. Les patients ont débuté leur traitement par une de dose de 50 mg deux fois par jour de sacubitril/valsartan, qui a été augmentée à 100 mg deux fois par jour jusqu'à la dose cible de 200 mg pendant soit 3 semaines soit 6 semaines.

Le nombre de patients n'ayant jamais reçu un traitement par IEC ou ARA II ou les ayant reçu à dose faible (équivalent à < 10 mg d'énalapril/jour), et capables d'atteindre et de maintenir la dose de 200 mg de sacubitril/valsartan a été plus élevé lorsque la dose était augmentée en 6 semaines (84,8 %) plutôt qu'en 3 semaines (73,6 %). Globalement, 76 % des patients ont été capables d'atteindre et de maintenir la dose cible de 200 mg de sacubitril/valsartan deux fois par jour sans aucune interruption ou diminution de la dose du traitement au cours des 12 semaines.

Population pédiatrique

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, une étude de phase 3, était une étude multinationale, randomisée, en double aveugle comparant le sacubitril/valsartan et l'énalapril chez 375 patients pédiatriques âgés de 1 mois à <18 ans atteints d'insuffisance cardiaque due à une dysfonction systolique ventriculaire gauche systémique (FEVG ≤45 % ou raccourcissement fractionnaire ≤22,5 %). L'objectif principal était de déterminer si le sacubitril/valsartan était supérieur à l'énalapril chez les patients pédiatriques atteints d'IC pour une durée de traitement de 52 semaines sur la base d'un critère de classement global. Le critère d'évaluation principal de classement global a été obtenu en classant les patients (du plus mauvais au meilleur résultat) en fonction d'événements cliniques tels que le décès, la mise en place d'une assistance respiratoire mécanique, l'inscription pour une transplantation cardiaque urgente, l'aggravation de l'IC, les mesures de la capacité fonctionnelle (scores NYHA/ROSS), et des symptômes d'IC rapportés par le patient (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Les patients avec des ventricules droits systémiques ou des ventricules simples et les patients avec une cardiomyopathie restrictive ou hypertrophique ont été exclus de l'étude. La dose cible d'entretien de sacubitril/valsartan était de 2,3 mg/kg deux fois par jour chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à <1 an et de 3,1 mg/kg deux fois par jour chez les patients âgés de 1 à <18 ans avec une dose maximale de 200 mg deux fois par jour. La dose cible d'entretien d'énalapril était de 0,15 mg/kg deux fois par jour chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à <1 an et de 0,2 mg/kg deux fois par jour chez les patients âgés de 1 à <18 ans avec une dose maximale de 10 mg deux fois par jour.

Dans l'étude, 9 patients étaient âgés de 1 mois à <1 an, 61 patients étaient âgés de 1 an à <2 ans, 85 patients étaient âgés de 2 à <6 ans et 220 patients étaient âgés de 6 à <18 ans. Au moment de l'inclusion, 15,7 % des patients étaient de classe NYHA/ROSS I, 69,3 % étaient de classe II, 14,4 % étaient de classe III et 0,5 % étaient de classe IV. La FEVG moyenne était de 32 %. Les causes sous-jacentes les plus fréquentes d'insuffisance cardiaque étaient liées à la cardiomyopathie (63,5 %). Avant la participation à l'étude, les patients étaient le plus souvent traités avec des IEC/ARA II (93 %), des bêta-bloquants (70 %), des antagonistes de l'aldostérone (70 %) et des diurétiques (84 %).

L'Odds ratio de Mann-Whitney du critère d'évaluation principal de classement global était de 0,907 (intervalle de confiance à 95 %, 0,72-1,14), numériquement en faveur du sacubitril/valsartan (voir tableau 4). Le sacubitril/valsartan et l'énalapril ont montré des améliorations cliniquement pertinentes comparables dans les critères d'évaluation secondaires de la classe NYHA/ROSS et la modification du score PGIS par rapport à l'état initial. À la semaine 52, les changements de la classe fonctionnelle NYHA/ROSS par rapport à l'état initial étaient : améliorés chez 37,7 % et 34,0 % ; inchangés chez 50,6 % et 56,6 % ; aggravés chez 11,7 % et 9,4 % des patients sous sacubitril/valsartan et énalapril respectivement. De même, les changements de score PGIS par rapport à l'état initial étaient : améliorés chez 35,5 % et 34,8 % ; inchangés chez 48,0 % et 47,5 % ; aggravés chez 16,5 % et 17,7 % des patients sous sacubitril/valsartan et énalapril respectivement. Le NT proBNP a été considérablement réduit par rapport à l'état initial dans les deux groupes de traitement. L'ampleur de la réduction du NT-proBNP avec Neparvis était similaire à celle observée chez les patients adultes souffrant d'insuffisance cardiaque dans PARADIGM-HF. Étant donné que le sacubitril/valsartan a amélioré les résultats et réduit le NT-proBNP dans PARADIGM-HF, les réductions de NT-proBNP associées aux améliorations symptomatiques et fonctionnelles observées dans PANORAMA-HF ont été considérées comme une base raisonnable pour déduire des bénéfices cliniques chez les patients pédiatriques insuffisants cardiaques. Il y avait trop peu de patients âgés de moins de 1 an pour évaluer l'efficacité du sacubitril/valsartan dans cette tranche d'âge.

Tableau 4 Effet du traitement pour le critère principal d'évaluation de classement global dans PANORAMA-HF

	Sacubitril/valsartan N=187	**Enalapril N=188**	**Effet du traitement**
Critère principal de classement global	Probabilité de résultat favorable (%)*	Probabilité de résultat favorable (%)*	Odds ratio** (95 % IC)
	52,4	47,6	0,907 (0,72-1,14)

* La probabilité de résultat favorable ou probabilité Mann Whitney (MWP) pour un traitement donné était estimée sur la base du pourcentage de réussite dans les comparaisons par paires du score de classement global pour chaque patient entre les patients traités par le sacubitril/valsartan et les patients traités par l'énalapril (chaque score supérieur compte comme une réussite et chaque score égal compte comme une demi-réussite).
** L'Odds ratio de Mann Whitney a été calculé comme la MWP estimée pour l'énalapril divisé par la MWP estimée pour le sacubitril/valsartan, avec une cote <1 en faveur du sacubitril/valsartan et >1 en faveur de l'énalapril.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le valsartan contenu dans sacubitril/valsartan a une biodisponibilité supérieure à celle du valsartan contenu dans d'autres formules de comprimé sur le marché ; 23 mg, 51 mg et 103 mg de valsartan dans sacubitril/valsartan sont respectivement équivalents à 40 mg, 80 mg et 160 mg de valsartan dans d'autres formules de comprimé sur le marché.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du sacubitril/valsartan a été évaluée dans l'insuffisance cardiaque pédiatrique chez les patients âgés de 1 mois à <1 an et de 1 an à <18 ans et a montré que le profil pharmacocinétique du sacubitril/valsartan dans la population pédiatrique est similaire à celui des adultes.

Population adulte

Absorption
Après administration par voie orale, sacubitril/valsartan se dissocie en valsartan et en la prodrogue sacubitril. Le sacubitril est ensuite métabolisé en un métabolite actif, le LBQ657. Ces molécules atteignent des pics de concentration en respectivement, 2 heures, 1 heure et 2 heures. La biodisponibilité absolue du sacubitril et du valsartan administrés par voie orale est estimée à plus de 60 % et 23 %, respectivement.

Après l'administration de sacubitril/valsartan deux fois par jour, les taux à l'état d'équilibre du sacubitril, du LBQ657 et du valsartan sont atteints en trois jours. A l'état d'équilibre, le sacubitril et le valsartan ne s'accumulent pas de façon significative, tandis que l'accumulation du LBQ657 est multipliée par 1,6. L'administration avec des aliments n'a pas eu d'impact significatif sur l'exposition au sacubitril, au LBQ657 et au valsartan. Sacubitril/valsartan peut être administré pendant ou en dehors des repas.

Distribution
Le sacubitril, le LBQ657 et le valsartan sont fortement liés aux protéines plasmatiques (94 % - 97 %). Par comparaison des niveaux d'exposition dans le plasma et dans le LCR, Neparvis ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique à des taux significatifs (0,28 %). Le volume moyen de distribution apparent du valsartan et du sacubitril était entre 75 litres et 103 litres, respectivement.

Biotransformation
Le sacubitril est rapidement transformé en LBQ657 par les carboxylestérases 1b et 1 ; LBQ657 n'est pas métabolisé de façon importante par la suite. Le valsartan est à peine métabolisé, avec seulement 20 % de la dose retrouvée sous forme de métabolites. Un métabolite hydroxyle du valsartan a été identifié dans le plasma à de faibles concentrations (<10 %).

Dans la mesure où le sacubitril et le valsartan sont à peine métabolisés par les enzymes du CYP450, leur administration concomitante avec des médicaments agissant sur ces enzymes ne devrait pas avoir d'incidence sur la pharmacocinétique.

Les études *in vitro* du métabolisme indiquent que le risque potentiel d'interaction impliquant le CYP 450 et sacubitril/valsartan est faible dans la mesure où le métabolisme de sacubitril/valsartan par les enzymes du CYP 450 est limité. Sacubitril/valsartan n'a pas d'effet inducteur ou inhibiteur sur les enzymes CYP 450.

Élimination
Après administration par voie orale, 52-68 % du sacubitril (principalement sous forme de LBQ657) et environ 13 % du valsartan et de ses métabolites sont excrétés dans les urines ; 37-48 % du sacubitril (principalement sous forme de LBQ657) et 86 % du valsartan et de ses métabolites sont excrétés dans les fèces.

Le sacubitril, le LBQ657 et le valsartan sont éliminés du plasma avec une demi-vie d'élimination moyenne ($T_{1/2}$) d'environ 1,43 heures, 11,48 heures et 9,90 heures, respectivement.

Linéarité/non-linéarité
La pharmacocinétique du sacubitril, du LBQ657 et du valsartan étaient approximativement linéaires dans l'intervalle de doses de sacubitril/valsartan de 24 mg de sacubitril/26 mg de valsartan à 97 mg de sacubitril/103 mg de valsartan.

Populations particulières

Insuffisance rénale
Une corrélation a été observée entre la fonction rénale et l'exposition systémique au LBQ657 chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à sévère. L'exposition au LBQ657 chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (30 ml/min/1.73 m^2 ≤ DFGe <60 ml/min/1.73 m^2) et sévère (15 ml/min/1.73 m^2 ≤ DFGe <30 ml/min/1.73 m^2) a été 1,4 fois et 2,2 fois plus élevée que chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (60 ml/min/1.73 m^2 ≤ DFGe <90 ml/min/1.73 m^2), le groupe le plus large inclus dans PARADIGM-HF. L'exposition au valsartan a été similaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et sévère et chez ceux atteints d'insuffisance rénale légère. Aucune étude n'a été réalisée chez les patients dialysés. Néanmoins, le LBQ657 et le valsartan sont fortement liés aux protéines plasmatiques et sont donc peu susceptibles d'être éliminés par dialyse.

Insuffisance hépatique
Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, l'exposition au sacubitril a été multipliée par 1,5 et 3,4, au LBQ657 par 1,5 et 1,9 et au valsartan par 1,2 et 2,1, respectivement, par rapport aux sujets sains appariés. Néanmoins, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, les expositions aux concentrations libres de LBQ657 ont augmenté de 1,47 et 3,08 fois respectivement et les expositions aux concentrations libres de valsartan de 1,09 et 2,20 fois respectivement, par rapport aux sujets sains appariés. Sacubitril/valsartan n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, d'une cirrhose biliaire ou d'une cholestase (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Effet du sexe
La pharmacocinétique de sacubitril/valsartan (sacubitril, LBQ657 et valsartan) est similaire chez l'homme et la femme.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques (incluant les études avec les composants, le sacubitril et le valsartan, et/ou avec sacubitril/valsartan) issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et de fertilité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Fertilité, reproduction et développement

Le traitement par sacubitril/valsartan pendant l'organogénèse a entraîné une augmentation de la mortalité embryonnaire et fœtale chez le rat à des doses ≥49 mg de sacubitril/51 mg de valsartan/kg/jour (≤0,72 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC) et chez le lapin à des doses ≥4,9 mg de sacubitril/5,1 mg de valsartan/kg/jour (2 fois et 0,03 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC du valsartan et du LBQ657, respectivement). Il est tératogène en raison d'une incidence faible d'hydrocéphalie fœtale, liée à des doses toxiques chez la mère, qui a été observée chez le lapin avec des doses de sacubitril/valsartan ≥4,9 mg de sacubitril/5,1 mg de valsartan/kg/jour. Les anomalies cardiovasculaires (principalement des cardiomégalies) ont été observées chez des fœtus de lapin à une dose maternelle non toxique (1,46 mg de sacubitril/1,54 mg de valsartan/kg/jour). Une augmentation légère dans deux variations fœtales du squelette (déformations des sternèbres, ossification bipartite des sternèbres) a été observée chez les lapins à une dose de sacubitril/valsartan de 4,9 mg de sacubitril/5,1 mg de valsartan/kg/jour). Les effets indésirables de sacubitril/valsartan sur le développement embryo-fœtal sont probablement liés à l'activité antagoniste sur le récepteur de l'angiotensine (voir rubrique 4.6).

Chez le lapin, le traitement par sacubitril pendant l'organogénèse a entraîné une létalité embryo-fœtale et une toxicité embryo-fœtale (diminution du poids corporel fœtal et malformations squelettiques) à des doses associées à une toxicité maternelle (500 mg/kg/jour ; 5,7 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC du LBQ657). Un léger retard généralisé de l'ossification a été observé à des doses >50 mg/kg/jour. Cette observation n'est pas considérée comme défavorable. Aucune preuve de toxicité embryo-fœtale ou de tératogénicité n'a été observée chez le rat traité par sacubitril. La Dose Sans Effet Nocif Observé (NOAEL) du sacubitril au niveau embryo-fœtal a été d'au moins 750 mg/kg/jour chez le rat et de 200 mg/kg/jour chez le lapin (2,2 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC du LBQ657).

Les études de développement pré- et post-natal menées chez le rat avec le sacubitril à des doses allant jusqu'à 750 mg/kg/jour (2,2 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC) et avec le valsartan à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (0,86 fois la dose maximale humaine recommandée sur la base de l'ASC) montrent que le traitement par sacubitril/valsartan pendant l'organogénèse, la grossesse et l'allaitement pourraient avoir un effet sur le développement des petits et leur survie.

Autres résultats précliniques

Sacubitril/valsartan
Les effets de sacubitril/valsartan sur les concentrations de peptide β-amyloïde dans le LCR et le tissu cérébral ont été évalués chez de jeunes singes cynomolgus (âgés de 2 à 4 ans) traités par sacubitril/valsartan (à raison de 24 mg de sacubitril/26 mg de valsartan/kg/jour) pendant 2 semaines. Dans cette étude la clairance d'Aβ dans le LCR des singes cynomolgus a été diminuée, entraînant une augmentation des taux d'Aβ1-40, 1-42 et 1-38 dans le LCR ; aucune augmentation du taux d'Aβ correspondante n'a été observée dans le cerveau. Des augmentations des taux d'Aβ1-40 et 1-42 dans le LCR n'ont pas été observées dans une étude de 2 semaines réalisée chez des sujets humains sains (voir rubrique 5.1). De plus, dans une étude de toxicologie réalisée chez des singes cynomolgus traités par sacubitril/valsartan à raison de 146 mg de sacubitril/154 mg de valsartan/kg/jour pendant 39 semaines, aucune présence de plaques amyloïdes n'a été observée dans le cerveau. Cependant, la présence d'amyloïde n'a pas été mesurée quantitativement dans cette étude.

Sacubitril
Chez le jeune rat traité avec sacubitril (7 à 70 jours post-natals), il y a eu une diminution du développement de la masse osseuse liée à l'âge et de l'élongation osseuse à environ 2 fois l'ASC d'exposition au métabolite actif du sacubitril, LBQ657, sur la base d'une dose clinique pédiatrique de sacubitril/valsartan de 3,1 mg/kg deux fois par jour. Le mécanisme de ces découvertes chez les jeunes rats, et par conséquent la pertinence pour la population pédiatrique humaine, est inconnue. Une étude chez le rat adulte a montré uniquement un effet inhibiteur transitoire minimal sur la densité minérale osseuse mais aucun effet sur les autres critères liés à la croissance osseuse, suggérant l'absence d'effet du sacubitril sur les os dans les populations de patients adultes dans des conditions normales. Néanmoins, une interférence légère et transitoire du sacubitril lors de la phase précoce de consolidation de fracture ne peut être exclue chez l'adulte. Les données cliniques dans la population pédiatrique (étude PANORAMA-HF) n'ont pas mis en évidence d'impact du sacubitril/valsartan sur le poids corporel, la taille, le périmètre crânien et le taux de fracture. L'étude n'a pas mesuré la densité osseuse. Les données à long terme dans la population pédiatrique (PANORAMA-HF OLE) n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables du sacubitril/valsartan sur la croissance (osseuse) et le taux de fracture.

Valsartan
Chez le jeune rat traité avec valsartan (7 à 70 jours post-natals), des doses aussi faibles que 1 mg/kg/jour ont entraîné des modifications rénales irréversibles persistantes de type néphropathie tubulaire (parfois accompagnée de nécrose épithéliale tubulaire) et dilatation pelvienne. Ces modifications rénales représentent un effet pharmacologique exagéré attendu des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des antagonistes de type 1 de l'angiotensine II ; de tels effets sont observés lorsque les rats sont traités pendant leurs 13 premiers jours de vie. Cette période correspond aux 36 semaines de grossesse chez l'homme, qui peut occasionnellement être prolongée à 44 semaines après la conception chez l'homme. La maturation de la fonction rénale est un processus continu au cours de la première année de vie chez l'homme. Par conséquent, une pertinence clinique chez les patients pédiatriques de moins de 1 an ne peut être exclue, tandis que les données précliniques n'indiquent pas de problème de sécurité pour les patients pédiatriques de plus de 1 an.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du granulé

Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Talc

Pelliculage

Copolymère basique de méthacrylate butylé
Talc
Acide stéarique
Laurilsulfate de sodium

Enveloppe de la gélule

Neparvis 6 mg/6 mg, granulés en gélules à ouvrir
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)

Neparvis 15 mg/16 mg, granulés en gélules à ouvrir
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)

Encre d'impression

Gomme laque
Propylène glycol
Oxyde de fer rouge (E172)
Solution d'ammoniaque (concentrée)
Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PA/Alu/PVC).

Neparvis 6 mg/6 mg, granulés en gélules à ouvrir

Boîte de 60 gélules.

Neparvis15 mg/16 mg, granulés en gélules à ouvrir

Boîte de 60 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Utilisation dans la population pédiatrique

Les patients et les soignants doivent être informés qu'ils doivent ouvrir la ou les gélules avec précaution pour éviter tout renversement ou dispersion du contenu de la gélule dans l'air. Il est recommandé de tenir la gélule droite avec la tête colorée sur le dessus et de retirer la tête du corps de la gélule.

Le contenu de la gélule doit être saupoudré sur 1 à 2 cuillères à café d'aliments mous dans un petit récipient.

Les aliments contenant les granulés doivent être immédiatement consommés.

Les enveloppes de gélules vides doivent être jetées immédiatement.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Neparvis 6 mg/6 mg, granulés en gélules à ouvrir

EU/1/16/1103/018

Neparvis 15 mg/16 mg, granulés en gélules à ouvrir

EU/1/15/1103/019

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 mai 2016
Date du dernier renouvellement : 11 février 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu

ANNEXE II

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Comprimés pelliculés
Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Granulés en gélules à ouvrir
Lek farmacevtska družba d.d.
Verovskova Ulica 57
1526 Ljubljana
Slovénie

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entrainer un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR DES CONDITIONNEMENTS UNITAIRES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neparvis 24 mg/26 mg, comprimés pelliculés
sacubitril/valsartan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé de 24 mg/26 mg contient 24,3 mg de sacubitril et 25,7 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés
20 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1103/001	28 comprimés pelliculés
EU/1/16/1103/008	14 comprimés pelliculés
EU/1/16/1103/009	20 comprimés pelliculés
EU/1/16/1103/010	56 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Neparvis 24 mg/26 mg comprimés pelliculés, forme abrégée acceptée, si nécessaire pour des raisons techniques

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neparvis 24 mg/26 mg comprimés pelliculés
sacubitril/valsartan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé de 24 mg/26 mg contient 24,3 mg de sacubitril et 25,7 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Conditionnement multiple : 196 (7 boîtes de 28) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1103/017 196 comprimés pelliculés (7 conditionnements de 28)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Neparvis 24 mg/26 mg comprimés pelliculés, forme abrégée acceptée, si nécessaire pour des raisons techniques

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES (SANS LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neparvis 24 mg/26 mg comprimés pelliculés
sacubitril/valsartan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé de 24 mg/26 mg contient 24,3 mg de sacubitril et 25,7 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés. Composant du conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1103/017 196 comprimés pelliculés (7 conditionnements de 28)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Neparvis 24 mg/26 mg comprimés pelliculés, forme abrégée acceptée, si nécessaire pour des raisons techniques

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neparvis 24 mg/26 mg comprimés
sacubitril/valsartan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR DES CONDITIONNEMENTS UNITAIRES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neparvis 49 mg/51 mg, comprimés pelliculés
sacubitril/valsartan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé de 49 mg/51 mg contient 48,6 mg de sacubitril et 51,4 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés
20 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1103/002	28 comprimés pelliculés
EU/1/16/1103/003	56 comprimés pelliculés
EU/1/16/1103/011	14 comprimés pelliculés
EU/1/16/1103/012	20 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Neparvis 49 mg/51 mg comprimés pelliculés, forme abrégée acceptée, si nécessaire pour des raisons techniques

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neparvis 49 mg/51 mg comprimés pelliculés
sacubitril/valsartan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé de 49 mg/51 mg contient 48,6 mg de sacubitril et 51,4 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Conditionnement multiple : 168 (3 boîtes de 56) comprimés pelliculés
Conditionnement multiple : 196 (7 boîtes de 28) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1103/004 168 comprimés pelliculés (3 conditionnements de 56)
EU/1/16/1103/013 196 comprimés pelliculés (7 conditionnements de 28)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Neparvis 49 mg/51 mg comprimés pelliculés, forme abrégée acceptée, si nécessaire pour des raisons techniques

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES (SANS LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neparvis 49 mg/51 mg comprimés pelliculés
sacubitril/valsartan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé de 49 mg/51 mg contient 48,6 mg de sacubitril et 51,4 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés. Composant du conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.
56 comprimés pelliculés. Composant du conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1103/004 168 comprimés pelliculés (3 conditionnements de 56)
EU/1/16/1103/013 196 comprimés pelliculés (7 conditionnements de 28)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Neparvis 49 mg/51 mg comprimés pelliculés, forme abrégée acceptée, si nécessaire pour des raisons techniques

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neparvis 49 mg/51 mg comprimés
sacubitril/valsartan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR DES CONDITIONNEMENTS UNITAIRES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neparvis 97 mg/103 mg, comprimés pelliculés
sacubitril/valsartan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé de 97 mg/103 mg contient 97,2 mg de sacubitril et 102,8 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés
20 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1103/005	28 comprimés pelliculés
EU/1/16/1103/006	56 comprimés pelliculés
EU/1/16/1103/014	14 comprimés pelliculés
EU/1/16/1103/015	20 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Neparvis 97 mg/103 mg comprimés pelliculés, forme abrégée acceptée, si nécessaire pour des raisons techniques

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES (INCULANT LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neparvis 97 mg/103 mg comprimés pelliculés
sacubitril/valsartan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé de 97 mg/103 mg contient 97,2 mg de sacubitril et 102,8 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Conditionnement multiple : 168 (3 boîtes de 56) comprimés pelliculés
Conditionnement multiple : 196 (7 boîtes de 28) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1103/007 168 comprimés pelliculés (3 conditionnements de 56)
EU/1/16/1103/016 196 comprimés pelliculés (7 conditionnements de 28)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Neparvis 97 mg/103 mg comprimés pelliculés, forme abrégée acceptée, si nécessaire pour des raisons techniques

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES (SANS LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neparvis 97 mg/103 mg comprimés pelliculés
sacubitril/valsartan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé de 97 mg/103 mg contient 97,2 mg de sacubitril et 102,8 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés. Composant du conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.
56 comprimés pelliculés.Composant du conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1103/007 168 comprimés pelliculés (3 conditionnements de 56)
EU/1/16/1103/016 196 comprimés pelliculés (7 conditionnements de 28)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Neparvis 97 mg/103 mg comprimés pelliculés, forme abrégée acceptée, si nécessaire pour des raisons techniques

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neparvis 97 mg/103 mg comprimés
sacubitril/valsartan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR DES CONDITIONNEMENTS UNITAIRES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neparvis 6 mg/6 mg, granulés en gélules à ouvrir
sacubitril/valsartan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 4 granulés équivalent à 6,1 mg de sacubitril et 6,4 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés en gélules à ouvrir

60 gélules contenant chacune 4 granulés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Ouvrir la gélule et saupoudrer les granulés sur la nourriture.
Ne pas avaler les gélules.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1103/018 60 gélules contenant chacune 4 granulés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Neparvis 6 mg/6 mg granulés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neparvis 6 mg/6 mg granulés en gélule
sacubitril/valsartan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Ne pas avaler les gélules.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR DES CONDITIONNEMENTS UNITAIRES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neparvis 15 mg/16 mg, granulés en gélules à ouvrir
sacubitril/valsartan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 10 granulés équivalent à 15,18 mg de sacubitril et 16,07 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés en gélules à ouvrir

60 gélules contenant chacune 10 granulés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Ouvrir la gélule et saupoudrer les granulés sur la nourriture.
Ne pas avaler les gélules.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1103/019 60 gélules contenant chacune 10 granulés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Neparvis 15 mg/16 mg granulés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neparvis 15 mg/16 mg granulés en gélule
sacubitril/valsartan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Ne pas avaler les gélules.

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Neparvis 24 mg/26 mg comprimés pelliculés
Neparvis 49 mg/51 mg comprimés pelliculés
Neparvis 97 mg/103 mg comprimés pelliculés
sacubitril/valsartan

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Neparvis et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Neparvis
3. Comment prendre Neparvis
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Neparvis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Neparvis et dans quels cas est-il utilisé

Neparvis est un médicament pour le cœur contenant un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine. Il contient deux substances actives, le sacubitril et le valsartan.

Neparvis est utilisé pour traiter un type d'insuffisance cardiaque chronique chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés d'un an et plus).

Ce type d'insuffisance cardiaque survient lorsque le cœur est faible et ne peut plus pomper suffisamment de sang vers les poumons et le reste du corps. Les symptômes les plus fréquents de l'insuffisance cardiaque sont l'essoufflement, la fatigue, la sensation d'épuisement et les œdèmes des chevilles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Neparvis

Ne prenez jamais Neparvis
- si vous êtes allergique au sacubitril, au valsartan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous prenez un autre type de médicament appelé inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), (par exemple l'énalapril, le lisinopril ou le ramipril), qui est utilisé pour traiter l'hypertension et l'insuffisance cardiaque. Si vous êtes actuellement traité par un IEC, attendez 36 heures après la dernière prise avant de commencer le traitement avec Neparvis (voir « Autres médicaments et Neparvis »).
- si vous avez déjà eu une réaction appelée angiœdème (gonflement rapide sous la peau dans des zones telles que le visage, la gorge, les bras ou les jambes pouvant menacer le pronostic vital si le gonflement de la gorge bloque les voies respiratoires) lors de la prise d'un IEC ou d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine (ARA) (par exemple le valsartan, le telmisartan ou l'irbésartan).

- si vous avez des antécédents d'angiœdème héréditaire ou d'angiœdème dont la cause est inconnue (idiopathique).
- si vous avez du diabète ou une fonction rénale diminuée et que vous prenez également un médicament pour diminuer votre pression artérielle contenant de l'aliskiren (voir « Autres médicaments et Neparvis »).
- si vous avez une maladie sévère du foie.
- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois (voir « Grossesse et allaitement »).

Si l'un des points précédents s'applique à vous, ne prenez pas Neparvis et parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant ou pendant la prise de Neparvis :
- si vous êtes actuellement traité par un antagoniste du récepteur de l'angiotensine (ARA) ou par l'aliskiren (voir « Ne prenez jamais Neparvis »).
- Si vous avez déjà eu un angiœdème (voir « Ne prenez jamais Neparvis » et la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- si vous ressentez des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements ou de la diarrhée après avoir pris Neparvis. Votre médecin décidera de la poursuite du traitement. N'arrêtez pas de prendre Neparvis de votre propre initiative.
- si vous avez une pression artérielle basse ou que vous prenez d'autres médicaments qui diminuent la pression artérielle (par exemple un médicament qui augmente la production d'urine (diurétique)) ou que vous souffrez de vomissements ou de diarrhées, en particulier si vous êtes âgé de 65 ans ou plus, ou si vous avez une maladie des reins ou une pression artérielle basse.
- si vous avez une maladie des reins.
- si vous souffrez de déshydratation.
- si vous avez un rétrécissement de votre artère rénale.
- si vous avez une maladie du foie.
- si vous présentez des hallucinations, de la paranoïa ou des changements dans votre rythme de sommeil en prenant Neparvis.
- si vous avez une hyperkaliémie (taux élevés de potassium dans le sang).
- si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque de classe NYHA IV (incapacité à continuer toute activité physique sans inconfort et pouvant avoir des symptômes même au repos).

Si l'une des situations précédentes s'applique à vous, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Neparvis.

Votre médecin pourra contrôler le taux de potassium et de sodium dans votre sang à intervalles réguliers pendant votre traitement par Neparvis. Votre médecin pourra également contrôler votre pression artérielle au début du traitement et lorsque les doses seront augmentées.

Enfants et adolescents
Ne pas administrer chez les enfants âgés de moins d'un an, en l'absence d'études dans cette tranche d'âge. Ce médicament est disponible sous forme de granulés (à la place des comprimés) pour les enfants d'un an et plus ayant un poids corporel inférieur à 40 kg.

Autres médicaments et Neparvis
Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Il peut être nécessaire de modifier la dose, de prendre des précautions particulières ou même d'arrêter de prendre l'un de ces médicaments. Ceci est particulièrement important pour les médicaments suivants :
- les IEC. Ne prenez pas Neparvis avec un IEC. Si vous avez pris un IEC, attendez 36 heures après avoir pris la dernière dose d'IEC avant de commencer le traitement par Neparvis (voir « Ne prenez jamais Neparvis »). Si vous arrêtez de prendre Neparvis, attendez 36 heures après avoir pris la dernière dose de Neparvis avant de commencer le traitement par un IEC.

- d'autres médicaments qui sont utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque ou diminuer la pression sanguine, tels que des antagonistes du récepteur de l'angiotensine ou l'aliskiren (voir « Ne prenez jamais Neparvis »).
- certains médicaments appelés statines qui sont utilisés pour diminuer un taux élevé de cholestérol (par exemple l'atorvastatine).
- le sildénafil, le tadalafil, le vardenafil ou l'avanafil, qui sont des médicaments utilisés pour traiter les problèmes d'érection ou l'hypertension pulmonaire.
- les médicaments qui augmentent le taux de potassium dans le sang, notamment les suppléments en potassium, les substituts du sel contenant du potassium, les médicaments épargneurs de potassium et l'héparine.
- des antidouleurs du type anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (inhibiteurs de la Cox-2). Si vous prenez un de ces médicaments, votre médecin pourra contrôler votre fonction rénale au début ou lors de l'ajustement de votre traitement (voir « Avertissements et précautions »).
- le lithium, un médicament utilisé pour traiter certains types de maladies psychiatriques.
- le furosémide, un médicament appartenant à la classe des diurétiques qui est utilisé pour augmenter le volume d'urine que vous produisez.
- la nitroglycérine, un médicament utilisé pour traiter l'angine de poitrine.
- certains types d'antibiotiques (du groupe de la rifampicine), la ciclosporine (utilisée en prévention des rejets de greffes) ou des antiviraux comme le ritonavir (utilisé pour traiter le SIDA).
- la metformine, un médicament utilisé pour traiter le diabète.

Si l'une des situations précédentes s'applique à vous, ne prenez pas Neparvis et parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse
Vous devez informer votre médecin si vous pensez que vous êtes (ou pourriez devenir) enceinte. Votre médecin vous conseillera normalement d'arrêter ce médicament avant que vous ne soyez enceinte ou dès que vous savez que vous êtes enceinte, et vous conseillera de prendre un autre médicament au lieu de Neparvis.

Ce médicament n'est pas recommandé au début de la grossesse et ne doit pas être pris après le 3ème mois de grossesse car il peut nuire gravement à votre bébé s'il est utilisé après le 3ème mois de grossesse.

Allaitement
Neparvis n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent. Prévenez votre médecin si vous allaitez ou si vous envisagez d'allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Avant de conduire un véhicule, d'utiliser des outils ou des machines ou d'avoir des activités qui nécessitent de la concentration, assurez-vous de savoir comment Neparvis agit sur vous. Si vous avez des vertiges ou si vous vous sentez très fatigué en prenant ce médicament, ne conduisez pas de voiture ou de vélo, n'utilisez pas de machines ni d'outils.

Neparvis contient du sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 97 mg/103 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Neparvis

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Adultes
La dose initiale habituelle est un comprimé de 24 mg/26 mg ou 49 mg/51 mg deux fois par jour (un comprimé le matin et un comprimé le soir). Votre médecin décidera de la dose exacte en fonction de vos traitements antérieurs et de votre pression artérielle. Votre médecin ajustera la dose toutes les 2 à 4 semaines en fonction de votre réponse au traitement, jusqu'à la dose qui sera optimale pour vous.

La dose recommandée est de 97 mg/103 mg deux fois par jour (1 comprimé le matin et 1 comprimé le soir).

Enfants et adolescents (d'un an et plus)
Votre médecin (ou celui de votre enfant) décidera de la dose initiale en fonction du poids corporel et d'autres paramètres, notamment les médicaments déjà pris. Le médecin ajustera la dose toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à ce que la meilleure dose soit trouvée.

Neparvis doit être donné deux fois par jour (un comprimé le matin et un comprimé le soir).

Les comprimés pelliculés de Neparvis ne sont pas destinés à être utilisés chez les enfants de moins de 40 kg. Pour ces patients, Neparvis est disponible sous forme de granulés.

Les patients prenant Neparvis peuvent avoir une pression artérielle basse (sensations vertigineuses, étourdissements), un taux élevé de potassium dans le sang (qui serait détecté lorsque votre médecin vous demandera de faire un test sanguin) ou une altération de la fonction rénale. Si cela se produit, votre médecin pourra diminuer la dose des autres médicaments que vous prenez, diminuer de façon temporaire la dose de Neparvis ou arrêter complètement le traitement par Neparvis.

Avalez le comprimé avec un verre d'eau. Vous pouvez prendre Neparvis pendant ou en dehors des repas. Il n'est pas recommandé de couper ou d'écraser les comprimés.

Si vous avez pris plus de Neparvis que vous n'auriez dû
Si vous avez pris accidentellement trop de comprimés de Neparvis ou si une autre personne a pris vos comprimés, consultez votre médecin immédiatement. Si vous avez des vertiges importants et/ou vous évanouissez prévenez votre médecin aussi rapidement que possible et allongez-vous.

Si vous oubliez de prendre Neparvis
Il est recommandé de prendre votre médicament toujours au même moment de la journée. Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Neparvis
L'arrêt du traitement par Neparvis peut aggraver votre maladie. Vous ne devez pas interrompre votre traitement sauf avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves.

- Arrêtez de prendre Neparvis et allez chez le médecin immédiatement si vous remarquez un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, qui peuvent entraîner des difficultés à respirer ou à avaler. Cela peut être les signes d'un angiœdème (un effet indésirable peu fréquent qui peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100).

Autres effets indésirables possibles
Si vous ressentez l'un des effets indésirables listés ci-dessous, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Très fréquents (peuvent affecter plus de 1 patient sur 10)

- diminution de la pression artérielle, pouvant entrainer des symptômes tels que des sensations vertigineuses et des étourdissements (hypotension)
- taux élevé de potassium dans le sang, suite à un test sanguin (hyperkaliémie)
- atteinte de la fonction rénale (insuffisance rénale).

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- toux
- sensations vertigineuses
- diarrhées
- taux faible de globules rouges dans le sang, suite à un test sanguin (anémie)
- sensation de fatigue (fatigue)
- incapacité (aiguë) du rein à travailler correctement (insuffisance rénale)
- taux faible de potassium dans le sang, suite à un test sanguin (hypokaliémie)
- maux de tête
- évanouissement (syncope)
- faiblesse (asthénie)
- sensation de mal au cœur (nausée)
- diminution de la pression artérielle (sensations vertigineuses, étourdissements) en passant de la position assise ou couchée à la position debout
- gastrite (douleur à l'estomac, nausée)
- sensation de tournis (vertige)
- taux faible de sucre dans le sang, suite à un test sanguin (hypoglycémie).

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- réaction allergique avec éruption cutanée et démangeaisons (hypersensibilité)
- sensations vertigineuses en passant de la position assise à debout (et vice-versa) (sensations vertigineuses posturales)
- taux faible de sodium dans le sang, suite à un test sanguin (hyponatrémie).

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)

- sensation de voir, entendre ou ressentir des choses qui n'existent pas (hallucinations)
- modification du rythme de sommeil (trouble du sommeil).

Très rares (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000)
- paranoïa
- angiœdème intestinal: gonflement de l'intestin se manifestant par des symptômes tels que des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
- secousse musculaire involontaire soudaine (myoclonie).

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Neparvis

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.
N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la boîte est détériorée ou présente des signes d'ouverture.
Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Neparvis
- Les substances actives sont le sacubitril et le valsartan.
  - Chaque comprimé pelliculé de 24 mg/26 mg contient 24,3 mg de sacubitril et 25,7 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).
  - Chaque comprimé pelliculé de 49 mg/51 mg contient 48,6 mg de sacubitril et 51,4 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).
  - Chaque comprimé pelliculé de 97 mg/103 mg contient 97,2 mg de sacubitril et 102,8 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).
- Les autres composants du noyau du comprimé sont la cellulose microcristalline, l'hydroxypropylcellulose faiblement substituée, la crospovidone, le stéarate de magnésium, le talc et la silice colloïdale anhydre (voir à la fin de la rubrique 2 sous « Neparvis contient du sodium »).
- Le pelliculage des comprimés de 24 mg/26 mg et de 97 mg/103 mg contient de l'hypromellose, du dioxyde de titane (E171), du Macrogol (4 000), du talc, de l'oxyde de fer rouge (E172) et de l'oxyde de fer noir (E172).
- Le pelliculage du comprimé de 49 mg/51 mg contient de l'hypromellose, du dioxyde de titane (E171), du Macrogol (4 000), du talc, de l'oxyde de fer rouge (E172) et de l'oxyde de fer jaune (E172).

Comment se présente Neparvis et contenu de l'emballage extérieur
Les comprimés pelliculés de Neparvis 24 mg/26 mg sont violet blanc, ovales, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « LZ » sur l'autre face. Dimensions approximatives du comprimé de 13,1 mm x 5,2 mm.
Les comprimés pelliculés de Neparvis 49 mg/51 mg sont jaune pâle, ovales, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « L1 » sur l'autre face. Dimensions approximatives du comprimé de 13,1 mm x 5,2 mm.
Les comprimés pelliculés de Neparvis 97 mg/103 mg sont rose clair, ovales, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « L11 » sur l'autre face. Dimensions approximatives du comprimé de 15,1 mm x 6,0 mm.

Les comprimés sont présentés en boîtes contenant 14, 20, 28 ou 56 comprimés et en conditionnement multiple comprenant 7 boîtes, chacune contenant 28 comprimés. Les comprimés de 49 mg/51 mg et 97 mg/103 mg, sont aussi disponibles en conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, chacune contenant 56 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

Fabricant
Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu

Notice: Information de l'utilisateur

Neparvis 6 mg/6 mg granulés en gélules à ouvrir
Neparvis 15 mg/16 mg granulés en gélules à ouvrir
sacubitril/valsartan

Veuillez lire attentivement cette notice avant que vous (ou votre enfant) ne preniez ce médicament car elle contient des informations importantes.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit (ou à votre enfant). Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous (ou votre enfant) ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Neparvis et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Neparvis
3. Comment prendre Neparvis
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Neparvis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Neparvis et dans quels cas est-il utilisé

Neparvis est un médicament pour le cœur contenant un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine. Il contient deux substances actives, le sacubitril et le valsartan.

Neparvis est utilisé pour traiter un type d'insuffisance cardiaque chronique chez les enfants et les adolescents (âgés d'un an et plus).

Ce type d'insuffisance cardiaque survient lorsque le cœur est faible et ne peut plus pomper suffisamment de sang vers les poumons et le reste du corps. Les symptômes les plus fréquents de l'insuffisance cardiaque sont l'essoufflement, la fatigue, la sensation d'épuisement et les œdèmes des chevilles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Neparvis

Ne prenez jamais Neparvis
- si vous (ou votre enfant) êtes allergique au sacubitril, au valsartan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous (ou votre enfant) prenez un autre type de médicament appelé inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), (par exemple l'énalapril, le lisinopril ou le ramipril), qui est utilisé pour traiter l'hypertension et l'insuffisance cardiaque. Si vous êtes actuellement traité par un IEC, attendez 36 heures après la dernière prise avant de commencer le traitement avec Neparvis (voir « Autres médicaments et Neparvis »).
- si vous (ou votre enfant) avez déjà eu une réaction appelée angiœdème (gonflement rapide sous la peau dans des zones telles que le visage, la gorge, les bras ou les jambes pouvant menacer le pronostic vital si le gonflement de la gorge bloque les voies respiratoires) lors de la prise d'un IEC ou d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine (ARA) (par exemple le valsartan, le telmisartan ou l'irbésartan).

- si vous (ou votre enfant) avez des antécédents d'angiœdème héréditaire ou d'angiœdème dont la cause est inconnue (idiopathique).
- si vous (ou votre enfant) avez du diabète ou une fonction rénale diminuée et que vous prenez également un médicament pour diminuer votre pression artérielle contenant de l'aliskiren (voir « Autres médicaments et Neparvis »).
- si vous (ou votre enfant) avez une maladie sévère du foie.
- si vous (ou votre enfant) êtes enceinte de plus de 3 mois (voir « Grossesse et allaitement »).

Si l'un des points précédents s'applique à vous, ne prenez pas Neparvis et parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant ou pendant la prise de Neparvis :
- si vous (ou votre enfant) êtes actuellement traité par un antagoniste du récepteur de l'angiotensine (ARA) ou par l'aliskiren (voir « Ne prenez jamais Neparvis »).
- si vous (ou votre enfant) avez déjà eu un angiœdème (voir « Ne prenez jamais Neparvis » et la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- si vous ressentez des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements ou de la diarrhée après avoir pris Neparvis Votre médecin décidera de la poursuite du traitement. N'arrêtez pas de prendre Neparvis de votre propre initiative.
- si vous (ou votre enfant) avez une pression artérielle basse ou que vous prenez d'autres médicaments qui diminuent la pression artérielle (par exemple un médicament qui augmente la production d'urine (diurétique)) ou que vous souffrez de vomissements ou de diarrhées, en particulier si vous êtes âgé de 65 ans ou plus, ou si vous avez une maladie des reins ou une pression artérielle basse.
- si vous (ou votre enfant) avez une maladie des reins.
- si vous (ou votre enfant) souffrez de déshydratation.
- si vous (ou votre enfant) avez un rétrécissement de votre artère rénale.
- si vous (ou votre enfant) avez une maladie du foie.
- si vous (ou votre enfant) présentez des hallucinations, de la paranoïa ou des changements dans votre rythme de sommeil en prenant Neparvis.
- si vous (ou votre enfant) avez une hyperkaliémie (taux élevés de potassium dans le sang).
- si vous (ou votre enfant) souffrez d'une insuffisance cardiaque de classe NYHA IV (incapacité à continuer toute activité physique sans inconfort et pouvant avoir des symptômes même au repos).

Si l'une des situations précédentes s'applique à vous, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Neparvis.

Votre médecin pourra contrôler le taux de potassium et de sodium dans votre sang à intervalles réguliers pendant votre traitement par Neparvis. Votre médecin pourra également contrôler votre pression artérielle au début du traitement et lorsque les doses seront augmentées.

Enfants (de moins d'un an)
L'utilisation chez les enfants de moins d'un an n'est pas recommandée. L'expérience est limitée chez les enfants dans cette tranche d'âge. Pour les patients pesant plus de 40 kg, Neparvis est disponible sous forme de comprimés pelliculés.

Autres médicaments et Neparvis
Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous (ou votre enfant) prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Il peut être nécessaire de modifier la dose, de prendre des précautions particulières ou même d'arrêter de prendre l'un de ces médicaments. Ceci est particulièrement important pour les médicaments suivants :
- les IEC. Ne prenez pas Neparvis avec un IEC. Si vous avez pris un IEC, attendez 36 heures après avoir pris la dernière dose d'IEC avant de commencer le traitement par Neparvis (voir « Ne prenez jamais Neparvis »). Si vous arrêtez de prendre Neparvis, attendez 36 heures après avoir pris la dernière dose de Neparvis avant de commencer le traitement par un IEC.

- d'autres médicaments qui sont utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque ou diminuer la pression sanguine, tels que des antagonistes du récepteur de l'angiotensine ou l'aliskiren (voir « Ne prenez jamais Neparvis »).
- certains médicaments appelés statines qui sont utilisés pour diminuer un taux élevé de cholestérol (par exemple l'atorvastatine).
- le sildénafil, le tadalafil, le vardenafil ou l'avanafil, qui sont des médicaments utilisés pour traiter les problèmes d'érection ou l'hypertension pulmonaire.
- les médicaments qui augmentent le taux de potassium dans le sang, notamment les suppléments en potassium, les substituts du sel contenant du potassium, les médicaments épargneurs de potassium et l'héparine.
- des antidouleurs du type anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (inhibiteurs de la Cox-2). Si vous prenez un de ces médicaments, votre médecin pourra contrôler votre fonction rénale au début ou lors de l'ajustement de votre traitement (voir « Avertissements et précautions »).
- le lithium, un médicament utilisé pour traiter certains types de maladies psychiatriques.
- le furosémide, un médicament appartenant à la classe des diurétiques qui est utilisé pour augmenter le volume d'urine que vous produisez.
- la nitroglycérine, un médicament utilisé pour traiter l'angine de poitrine.
- certains types d'antibiotiques (du groupe de la rifampicine), la ciclosporine (utilisée en prévention des rejets de greffes) ou des antiviraux comme le ritonavir (utilisé pour traiter le SIDA).
- la metformine, un médicament utilisé pour traiter le diabète.

Si l'une des situations précédentes s'applique à vous, ne prenez pas Neparvis et parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse
Vous devez informer votre médecin si vous (ou votre enfant) pensez que vous êtes (ou pourriez devenir) enceinte. Votre médecin vous conseillera normalement d'arrêter ce médicament avant que vous ne soyez enceinte ou dès que vous savez que vous êtes enceinte, et vous conseillera de prendre un autre médicament au lieu de Neparvis.

Ce médicament n'est pas recommandé au début de la grossesse et ne doit pas être pris après le 3ème mois de grossesse car il peut nuire gravement à votre bébé s'il est utilisé après le 3ème mois de grossesse.

Allaitement
Neparvis n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent. Prévenez votre médecin si vous allaitez ou si vous envisagez d'allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Avant de conduire un véhicule, d'utiliser des outils ou des machines ou d'avoir des activités qui nécessitent de la concentration, assurez-vous de savoir comment Neparvis agit sur vous. Si vous avez des vertiges ou si vous vous sentez très fatigué en prenant ce médicament, ne conduisez pas de voiture ou de vélo, n'utilisez pas de machines ni d'outils.

Neparvis contient du sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 97 mg/103 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Neparvis

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin (ou celui de votre enfant) décidera de la dose initiale en fonction du poids corporel et d'autres paramètres, notamment les médicaments déjà pris. Le médecin ajustera la dose toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à ce que la meilleure dose soit trouvée.

Neparvis doit être donné deux fois par jour (une prise le matin et une prise le soir).

Voir les instructions d'utilisation pour savoir comment préparer et prendre les granulés de Neparvis.

Les patients prenant Neparvis peuvent avoir une pression artérielle basse (sensations vertigineuses, étourdissements), un taux élevé de potassium dans le sang (qui serait détecté lorsque votre médecin vous demandera de faire un test sanguin) ou une altération de la fonction rénale. Si cela se produit, votre médecin pourra diminuer la dose des autres médicaments que vous (ou votre enfant) prenez, diminuer de façon temporaire ladose de Neparvis ou arrêter complètement le traitement par Neparvis.

Si vous avez pris plus de Neparvis que vous n'auriez dû
Si vous (ou votre enfant) avez pris accidentellement trop de granulés de Neparvis ou si une autre personne a pris vos granulés, consultez votre médecin immédiatement. Si vous (ou votre enfant) avez des vertiges importants et/ou vous évanouissez prévenez votre médecin aussi rapidement que possible et allongez-vous.

Si vous (ou votre enfant) oubliez de prendre Neparvis
Il est recommandé de prendre votre médicament toujours au même moment de la journée. Si vous (ou votre enfant) avez oublié de prendre une dose, prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous (ou votre enfant) arrêtez de prendre Neparvis
L'arrêt du traitement par Neparvis peut aggraver votre maladie. Vous ne devez pas interrompre votre traitement sauf avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves.
- Arrêtez de prendre Neparvis et allez chez le médecin immédiatement si vous (ou votre enfant) remarquez un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, qui peuvent entraîner des difficultés à respirer ou à avaler. Cela peut être les signes d'un angiœdème (un effet indésirable peu fréquent qui peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100).

Autres effets indésirables possibles
Si vous ressentez l'un des effets indésirables listés ci-dessous, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Très fréquents (peuvent affecter plus de 1 patient sur 10)
- diminution de la pression artérielle, pouvant entrainer des symptômes tels que des sensations vertigineuses et des étourdissements (hypotension)
- taux élevé de potassium dans le sang, suite à un test sanguin (hyperkaliémie)
- atteinte de la fonction rénale (insuffisance rénale).

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)
- toux
- sensations vertigineuses
- diarrhées
- taux faible de globules rouges dans le sang, suite à un test sanguin (anémie)
- sensation de fatigue (fatigue)
- incapacité (aiguë) du rein à travailler correctement (insuffisance rénale)
- taux faible de potassium dans le sang, suite à un test sanguin (hypokaliémie)
- maux de tête
- évanouissement (syncope)
- faiblesse (asthénie)
- sensation de mal au cœur (nausée)
- diminution de la pression artérielle (sensations vertigineuses, étourdissements) en passant de la position assise ou couchée à la position debout
- gastrite (douleur à l'estomac, nausée)
- sensation de tournis (vertige)
- taux faible de sucre dans le sang, suite à un test sanguin (hypoglycémie).

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)
- réaction allergique avec éruption cutanée et démangeaisons (hypersensibilité)
- sensations vertigineuses en passant de la position assise à debout (et vice-versa) (sensations vertigineuses posturales)
- taux faible de sodium dans le sang, suite à un test sanguin (hyponatrémie).

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)
- sensation de voir, entendre, ressentir des choses qui n'existent pas (hallucinations)
- modification du rythme de sommeil (trouble du sommeil).

Très rares (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000)
- paranoïa
- angiœdème intestinal: gonflement de l'intestin se manifestant par des symptômes tels que des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
- secousse musculaire involontaire soudaine (myoclonie).

Déclaration des effets secondaires
Si vous (ou votre enfant) ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Neparvis

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.
N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la boîte est détériorée ou présente des signes d'ouverture.
Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Neparvis

- Les substances actives sont le sacubitril et le valsartan.
  - Chaque gélule à ouvrir (granulés en gélule) de Neparvis 6 mg/6 mg contient 4 granulés équivalent à 6,1 mg de sacubitril et 6,4 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan).
  - Chaque gélule à ouvrir (granulés en gélule) de Neparvis 15 mg/16 mg contient 10 granulés équivalent à 15,18 mg de sacubitril et 16,07 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique sacubitril valsartan)
- Les autres composants des granulés sont la cellulose microcristalline, l'hydroxypropylcellulose, le stéarate de magnésium, la silice colloïdale anhydre et le talc.
- Les composants du pelliculage sont le copolymère basique de méthacrylate butylé, le talc, l'acide stéarique et le laurilsulfate de sodium (voir à la fin de la rubrique 2 sous « Neparvis contient du sodium »).
- Les composants de l'enveloppe de la gélule sont l'hypromellose, le dioxyde de titane (E171), l'oxyde de fer (jaune) (E172) (pour Neparvis 15 mg/16 mg uniquement) et l'encre d'impression.
  - Les composants de l'encre d'impression sont les gommes laques, le propylène glycol, l'oxyde de fer (rouge) (E172), une solution d'ammoniac (concentré) et l'hydroxyde de potassium.

Comment se présente Neparvis et contenu de l'emballage extérieur
Les granulés de Neparvis 6 mg/6 mg sont blancs à légèrement jaunes, de forme ronde, d'environ 2 mm de diamètre et présentés dans une gélule. La gélule se compose d'une tête blanche, portant l'inscription « 04 » en rouge et d'un corps transparent, portant l'inscription « NVR » en rouge. Une flèche est imprimée sur le corps et la tête.
Les granulés de Neparvis 15 mg/16 mg sont blancs à légèrement jaunes, de forme ronde, d'environ 2 mm de diamètre et présentés dans une gélule. La gélule se compose d'une tête jaune portant l'inscription « 10 » en rouge et d'un corps transparent, portant l'inscription « NVR » en rouge. Une flèche est imprimée sur le corps et la tête.

Neparvis 6 mg/6 mg granulés en gélules à ouvrir et Neparvis 15 mg/16 mg granulés en gélules à ouvrir sont présentés en boîtes contenant 60 gélules.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

Fabricant
Lek farmacevtska družba d.d.
Verovskova Ulica 57
1526 Ljubljana
Slovénie

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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 88 04 52 111

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu

Instructions pour l'utilisation de Neparvis 6 mg/6 mg granulés en gélules à ouvrir et Neparvis 15 mg/16 mg granulés en gélules à ouvrir

Afin de s'assurer que les granulés de Neparvis sont correctement administrés à votre enfant, il est important que vous suiviez ces instructions. Votre médecin, pharmacien ou infirmier/ière vous montreront comment procéder. Interrogez l'un d'entre eux si vous avez des questions.

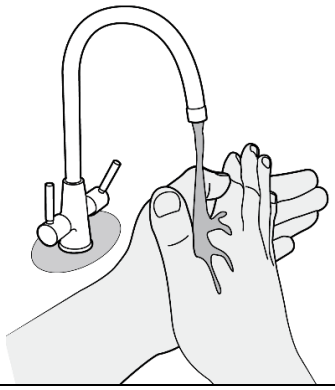
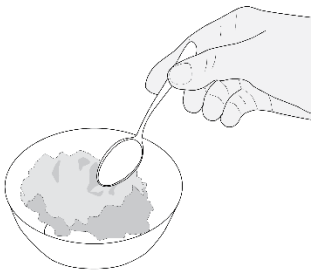
Les granulés de Neparvis sont contenus dans des gélules et sont disponibles sous deux dosages : granulés de 6 mg/6 mg et granulés de 15 mg/16 mg. Les gélules sont emballées dans des plaquettes alvéolées. Vous pouvez vous voir prescrire un ou deux dosages en fonction de la dose dont votre enfant a besoin.

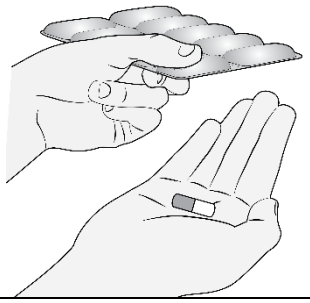
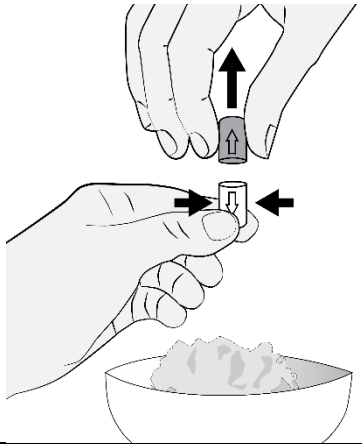
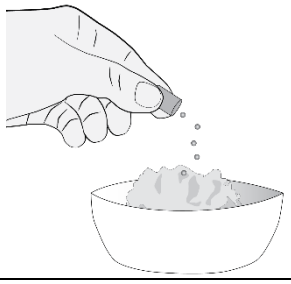
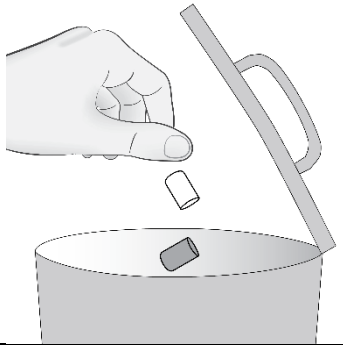
Vous pouvez voir la différence entre les deux dosages par la couleur des gélules et l'inscription dessus.
- La gélule contenant les granulés de 6 mg/6 mg a une tête blanche portant l'inscription 04.
- La gélule contenant les granulés de 15 mg/16 mg a une tête jaune portant l'inscription 10.

Les gélules contenant les granulés de Neparvis doivent être ouvertes avant utilisation.

NE PAS avaler la gélule entière. NE PAS avaler les enveloppes de la gélule vide.

Si vous utilisez les deux dosages de granulés de Neparvis, assurez-vous d'utiliser le bon nombre de gélules de chaque dosage selon les instructions de votre médecin, pharmacien ou infirmer/ière.

Etape 1	• Lavez-vous et séchez-vous les mains	
Etape 2	• Placez les éléments suivants sur une surface plate propre : o Un petit bol, une tasse ou une cuillère contenant une petite quantité d'un aliment mou que l'enfant aime. o Une (des) plaquette(s) alvéolée(s) avec des gélules contenant les granulés de Neparvis. • Vérifiez que vous avez les granulés de Neparvis avec le (les) bon dosage(s).	

Etape 3	• Appuyez sur la(les) plaquette(s) pour retirer la (les) gélule(s).	
Etape 4	Pour ouvrir la gélule : • Tenez la gélule en position verticale (avec la tête colorée en haut) afin que les granulés se déposent au fond de la gélule. • Tenez la gélule au-dessus de l'aliment mou. • Pressez délicatement le milieu de la gélule et tirez légèrement pour séparer les deux extrémités de la gélule. Prenez soin de ne pas renverser le contenu.	
Etape 5	• Versez entièrement les granulés de la gélule sur la nourriture. • Assurez-vous que vous n'avez pas oublié de granulés. Répétez les étapes 4 et 5 si vous avez besoin de plus d'une gélule pour atteindre la dose prescrite.	
Etape 6	Donnez immédiatement à votre enfant la nourriture avec les granulés, en vous assurant que votre enfant mange tout. Assurez-vous que votre enfant ne mâche pas les granulés pour éviter tout changement de goût.	
Etape 7	Jetez les enveloppes vides des gélules.	

ANNEXE IV

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant sacubitril/valsartan, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Considérant les données disponibles sur l'excrétion du sacubitril et du valsartan dans le lait maternel issues de la littérature, le PRAC considère que l'excrétion du sacubitril dans le lait maternel est au moins une possibilité raisonnable.

Considérant les données disponibles sur les myoclonies issues de la littérature, des notifications spontanées dont certaines avec une relation temporelle étroite avec la prise du traitement et une évolution favorable à l'arrêt du traitement, le PRAC considère qu'une relation de causalité entre sacubitril/valsartan et les myoclonies est au moins une possibilité raisonnable.

Le PRAC a conclu que l'information produit du médicament contenant du sacubitril/valsartan devrait être mise à jour en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au sacubitril/valsartan, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du sacubitril/valsartan demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.