

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Neparvis 24 mg/26 mg filmom obložene tablete  
Neparvis 49 mg/51 mg filmom obložene tablete  
Neparvis 97 mg/103 mg filmom obložene tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

### Neparvis 24 mg/26 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 24,3 mg sakubitrida i 25,7 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrida i valsartana).

### Neparvis 49 mg/51 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 48,6 mg sakubitrida i 51,4 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrida i valsartana).

### Neparvis 97 mg/103 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 97,2 mg sakubitrida i 102,8 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrida i valsartana).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta (tableta)

### Neparvis 24 mg/26 mg filmom obložene tablete

Ljubičasto bijela ovaloidna bikonveksna filmom obložena tableta ukošenih rubova, bez ureza, s utisnutom oznakom „NVR“ s jedne strane i „LZ“ s druge strane. Približne dimenzije tablete 13,1 mm x 5,2 mm.

### Neparvis 49 mg/51 mg filmom obložene tablete

Blijedo žuta ovaloidna bikonveksna filmom obložena tableta ukošenih rubova, bez ureza, s utisnutom oznakom „NVR“ s jedne strane i „L1“ s druge strane. Približne dimenzije tablete 13,1 mm x 5,2 mm.

### Neparvis 97 mg/103 mg filmom obložene tablete

Svijetlo ružičasta ovaloidna bikonveksna filmom obložena tableta ukošenih rubova, bez ureza, s utisnutom oznakom „NVR“ s jedne strane i „L11“ s druge strane. Približne dimenzije tablete 15,1 mm x 6,0 mm.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Zatajivanje srca u odraslih

Neparvis je indiciran u odraslih bolesnika za liječenje simptomatskog kroničnog zatajivanja srca sa smanjenom e젝cijskom frakcijom (vidjeti dio 5.1).

#### Zatajivanje srca u djece

Neparvis je indiciran u djece i adolescenata u dobi od jedne i više godina za liječenje simptomatskog kroničnog zatajivanja srca sa sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke (vidjeti dio 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

##### Opće napomene

Neparvis se ne smije primjenjivati istodobno s inhibitorom angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) ili blokatorom receptora angiotenzina II (ARB). Zbog potencijalnog rizika od angioedema kada se primjenjuje istodobno s ACE inhibitorom, on se ne smije uvesti u terapiju najmanje 36 sati nakon prekida terapije ACE inhibitorom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

Valsartan sadržan u lijeku Neparvis više je bioraspoloživ nego valsartan u drugim formulacijama tableta koje se nalaze na tržištu (vidjeti dio 5.2).

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Neparvis, sljedeću dozu treba uzeti prema rasporedu.

##### Zatajivanje srca u odraslih

Preporučena početna doza lijeka Neparvisa je jedna tableta od 49 mg/51 mg dvaput na dan, osim u niže opisanim situacijama. Dozu treba udvostručiti u 2.-4. tjednu do ciljane doze od jedne tablete od 97 mg/103 mg dvaput na dan, ovisno o tome kako je bolesnik podnosi (vidjeti dio 5.1).

Ako bolesnici osjete probleme s podnošljivosti (sistolički krvni tlak [SKT]  $\leq 95$  mmHg, simptomatsku hipotenziju, hiperkalijemiju, disfunkciju bubrega) preporučuje se prilagođavanje istodobno primijenjenih lijekova, privremeno postupno sniženje doze ili prekid primjene liječenja lijeka Neparvis (vidjeti dio 4.4).

U PARADIGM-HF ispitivanju, Neparvis je primijenjen zajedno s drugim terapijama za liječenje zatajivanja srca, umjesto ACE inhibitora ili drugog ARB-a (vidjeti dio 5.1). Postoji ograničeno iskustvo s bolesnicima koji trenutno ne uzimaju ACE inhibitor ili ARB ili koji uzimaju niske doze tih lijekova, stoga se preporučuje početna doza od 24 mg/26 mg dvaput na dan i polagana titracija doze (udvostručavanje svaka 3-4 tjedna) u tih bolesnika (vidjeti podnaslov „TITRATION“ u dijelu 5.1).

Liječenje se ne smije započeti u bolesnika s razinom kalija u serumu  $>5,4$  mmol/l ili sa SKT-om  $<100$  mmHg (vidjeti dio 4.4). Početna doza od 24 mg/26 mg dvaput na dan se treba razmotriti u bolesnika sa SKT-om  $\geq 100$  do 110 mmHg.

##### Zatajivanje srca u djece

U Tablici 1 prikazana je preporučena doza za pedijatrijske bolesnike. Preporučena doza uzima se peroralno dvaput na dan. Dozu je potrebno povećavati svaka 2-4 tjedna do ciljane doze, ovisno o tome kako bolesnik podnosi lijek.

Neparvis filmom obložene tablete nisu prikladne za djecu tjelesne težine ispod 40 kg. Za te su bolesnike dostupne Neparvis granule.

**Tablica 1 Preporučena titracija doze**

Bolesnikova težina	Davati dvaput na dan			
	Polovica početne doze*	Početna doza	Srednja doza	Ciljna doza
Pedijatrijski bolesnici s manje od 40 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	1,6 mg/kg <sup>#</sup>	2,3 mg/kg <sup>#</sup>	3,1 mg/kg <sup>#</sup>
Pedijatrijski bolesnici od najmanje 40 kg, manje od 50 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pedijatrijski bolesnici od najmanje 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

\* Pola početne doze preporučuje se za bolesnike koji prethodno nisu uzimali ACE inhibitor ili ARB ili su uzimali niske doze tih lijekova, bolesnike koji imaju oštećenje bubrežne funkcije (procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR, od engl. *estimated Glomerular Filtration Rate*] <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i bolesnike koji imaju umjereno oštećenje funkcije jetre (vidjeti posebne populacije).

<sup>#</sup>0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg i 3,1 mg/kg odnosi se na kombiniranu količinu sakubitrla i valsartana i daje se koristeći granule.

U bolesnika koji trenutačno ne uzimaju ACE inhibitor ili ARB ili uzimaju niske doze tih lijekova, preporučuje se pola početne doze. U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od 40 kg do manje od 50 kg, preporučuje se početna doza od 0,8 mg/kg dvaput na dan (koja se daje u obliku granula). Nakon uvođenja lijeka dozu je potrebno povećati na standardnu početnu dozu prema preporučenoj titraciji doze u Tablici 1 i prilagođavati svaka 3-4 tjedna.

Na primjer, pedijatrijski bolesnik tjelesne težine od 25 kg koji prethodno nije uzimao ACE inhibitor trebao bi početi s pola standardne početne doze, što odgovara 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) dva puta na dan u obliku granula. Nakon zaokruživanja na najbliži broj punih kapsula, to odgovara 2 kapsule od 6 mg/6 mg sakubitril/valsartan dvaput na dan.

Liječenje se ne smije započinjati u bolesnika koji imaju razinu kalija u serumu od >5,3 mmol/l ili sistolički krvni tlak (SKT) <5. percentila za bolesnikovu dob. Ako bolesnici imaju poteškoća s podnošljivošću (SKT <5. percentila za bolesnikovu dob, simptomatska hipotenzija, hiperkalijemija, bubrežna disfunkcija), preporučuje se prilagodba istodobno primijenjenih lijekova, privremeno postupno smanjenje doze ili obustava primjene lijeka Neparvis (vidjeti dio 4.4).

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Doza treba biti u skladu s bubrežnom funkcijom starijeg bolesnika.

##### *Oštećenje bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oštećenjem bubrega.

Pola početne doze treba se razmotriti u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Budući da postoji vrlo ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dio 5.1), lijek Neparvis u tih bolesnika treba primjenjivati s oprezom te se preporučuje pola početne doze. U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od 40 kg do manje od 50 kg, preporučuje se početna doza od 0,8 mg/kg dvaput na dan (koja se daje u obliku granula). Nakon uvođenja lijeka dozu je potrebno povećavati prema preporučenoj titraciji doze svaka 2-4 tjedna.

Ne postoji iskustvo u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega te se primjena lijeka Neparvis u tih bolesnika ne preporučuje.

### *Oštećenje jetre*

Nije potrebno prilagođavanje doze kada se Neparvis primjenjuje u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (stupanj A prema Child-Pugh klasifikaciji).

Postoji ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stupanj B) ili s vrijednostima aspartat transaminaze (AST) / alanin transaminaze (ALT) dvostruko višim od gornje granice normale. Neparvis treba primjenjivati s oprezom u tih bolesnika te se preporučuje pola početne doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od 40 kg do manje od 50 kg, preporučuje se početna doza od 0,8 mg/kg dvaput na dan (koja se daje u obliku granula). Nakon uvođenja lijeka dozu je potrebno povećavati prema preporučenoj titraciji doze svaka 2-4 tjedna.

Neparvis je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, bilijarnom cirozom ili kolestazom (Child-Pugh stupanj C) (vidjeti dio 4.3).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Neparvis u djece u dobi ispod 1 godine nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

### Način primjene

Peroralna primjena.

Neparvis se može primjenjivati uz obrok ili bez njega (vidjeti dio 5.2). Tablete se moraju progutati uz čašu vode. Ne preporučuje se lomiti ili drobiti tablete.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Istodobna primjena s ACE inhibitorima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Neparvis se ne smije primjenjivati do 36 sati nakon prekida terapije ACE inhibitorom.
- Angioedem u anamnezi povezan s prethodnom terapijom ACE inhibitorom ili ARB-om (vidjeti dio 4.4).
- Nasljedni ili idiopatski angioedem (vidjeti dio 4.4).
- Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže aliskiren u bolesnika sa šećernom bolesti ili u bolesnika s oštećenjem bubrega (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
- Teško oštećenje jetre, bilijarna ciroza i kolestaza (vidjeti dio 4.2).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

- Kombinacija sakubitril/valsartana s ACE inhibitorom kontraindicirana je zbog povećanog rizika od angioedema (vidjeti dio 4.3). Sakubitril/valsartan se ne smije započinjati do 36 sati nakon uzimanja zadnje doze terapije ACE inhibitorom. Ako se prekine liječenje sakubitril/valsartanom, terapija ACE inhibitorom ne smije se započinjati do 36 sati nakon zadnje doze sakubitril/valsartana (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).
- Kombinacija sakubitril/valsartana s direktnim inhibitorima renina kao što je aliskiren nije preporučljiva (vidjeti dio 4.5). Kombinacija sakubitril/valsartana s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolesti ili u bolesnika s oštećenjem bubrega (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).
- Neparvis sadrži valsartan i stoga se ne smije primjenjivati zajedno s drugim lijekom koji sadrži ARB (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

## Hipotenzija

Liječenje se ne smije započeti dok SKT nije  $\geq 100$  mmHg za odrasle bolesnike ili  $\geq 5$ . percentila SKT-a za dob pedijatrijskog bolesnika. Bolesnici čiji je SKT ispod tih vrijednosti nisu bili ispitivani (vidjeti dio 5.1). Slučajevi simptomatske hipotenzije zabilježeni su u odraslih bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom tijekom kliničkih ispitivanja (vidjeti dio 4.8), osobito u bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina, bolesnika s bolesti bubrega i bolesnika s niskim SKT-om ( $< 112$  mmHg). Kada se započinje terapija ili tijekom titracije doze sakubitril/valsartana, potrebno je rutinski pratiti krvni tlak. Ako dođe do hipotenzije, preporučuje se privremeno postupno sniženje doze ili prekid primjene sakubitril/valsartana (vidjeti dio 4.2). Potrebno je razmotriti prilagođavanje doze diuretika, istodobno primjenjivanih antihipertenziva i liječenje drugih uzroka hipotenzije (npr. hipovolemije). Veća je vjerojatnost da će se pojaviti simptomatska hipotenzija u bolesnika sa smanjenim volumenom tekućine, npr. zbog liječenja diureticima, ograničenja unosa soli, proljeva ili povraćanja. Snižena razina natrija i/ili smanjeni volumen tekućine treba korigirati prije početka liječenja sakubitril/valsartanom, međutim, takve korektivne mjere potrebno je pažljivo odvagati u odnosu na rizik od preopterećenja volumenom.

## Oštećenje bubrega

Procjena bolesnika sa zatajivanjem srca uvijek treba uključivati procjenu bubrežne funkcije. Bolesnici s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega izloženi su većem riziku od razvoja hipotenzije (vidjeti dio 4.2). Postoji vrlo ograničeno iskustvo s bolesnicima s teškim oštećenjem bubrega (procijenjeni GFR  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) te bi ti bolesnici mogli biti izloženi najvećem riziku od hipotenzije (vidjeti dio 4.2). Ne postoji iskustvo u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega te se primjena sakubitril/valsartana u tih bolesnika ne preporučuje.

## Pogoršanje bubrežne funkcije

Primjena sakubitril/valsartana može biti povezana sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Ovaj se rizik može dodatno povećati dehidracijom ili istodobnom primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAIDs) (vidjeti dio 4.5). Postupno sniženje doze treba razmotriti u bolesnika u kojih se razvije klinički značajno smanjenje bubrežne funkcije.

## Hiperkalijemija

Liječenje se ne smije započeti u odraslih bolesnika s razinom kalija u serumu  $> 5,4$  mmol/l, niti u pedijatrijskih bolesnika s razinom  $> 5,3$  mmol/l. Primjena sakubitril/valsartana može biti povezana s povećanim rizikom od hiperkalijemije, iako može doći i do hipokalijemije (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se praćenje kalija u serumu, osobito u bolesnika koji imaju rizične čimbenike kao što su oštećenje bubrega, šećerna bolest ili hipoaldosteronizam ili koji su na prehrani s visokim udjelom kalija ili koji uzimaju mineralokortikoidne antagoniste (vidjeti dio 4.2). Ako se u bolesnika javi klinički značajna hiperkalijemija, preporučuje se prilagođavanje lijekova koji se istodobno primjenjuju, ili privremeno postupno sniženje doze ili trajni prekid primjene. Ako je razina kalija u serumu  $> 5,4$  mmol/l, potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka Neparvis.

## Angioedem

Angioedem je zabilježen u bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom. Ako se pojavi angioedem, primjenu sakubitril/valsartana treba odmah prekinuti te pružiti odgovarajuću terapiju i praćenje dok se znakovi i simptomi u potpunosti i trajno ne povuku. Lijek se ne smije ponovno primijeniti. U slučajevima potvrđenog angioedema kada je oticanje ograničeno na lice i usta, stanje se općenito povuklo bez liječenja, iako su antihistaminici korisni u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan s edemom larinksa može biti smrtonosan. Ako je uključen jezik, glotis ili larinks, što može uzrokovati opstrukciju dišnih puteva, potrebno je odmah primijeniti odgovarajuću terapiju, npr. otopinu adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) i/ili mjere potrebne da bi se osigurao otvoreni dišni put.

Bolesnici s angioedemom u anamnezi nisu bili ispitivani. Budući da oni mogu biti izloženi povećanom riziku od angioedema, preporučuje se oprez ako se sakubitril/valsartan koristi u tih bolesnika. Sakubitril/valsartan je kontraindiciran u bolesnika s angioedemom u anamnezi koji je povezan s prethodnom terapijom ACE inhibitorom ili ARB-om ili u bolesnika s nasljednim ili idiopatskim angioedemom (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici crne rase imaju veću osjetljivost na razvoj angioedema (vidjeti dio 4.8).

#### Bolesnici sa stenozom bubrežne arterije

Sakubitril/valsartan može povećati razine ureje u krvi i kreatinina u serumu u bolesnika s obostranom ili jednostranom stenozom bubrežne arterije. Potreban je oprez u bolesnika sa stenozom bubrežne arterije i preporučuje se praćenje bubrežne funkcije.

#### Bolesnici sa stupnjem IV prema NYHA (Njujorško udruženje za srce) funkcionalnoj klasifikaciji

Potreban je oprez kada se započinje terapija sakubitril/valsartanom u bolesnika sa stupnjem IV prema NYHA funkcionalnoj klasifikaciji zbog ograničenog kliničkog iskustva u toj populaciji.

#### B-tip natriuretskog peptida (BNP)

BNP nije odgovarajući biomarker zatajivanja srca u bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom zato što je supstrat neprilizina (vidjeti dio 5.1).

#### Bolesnici s oštećenjem jetre

Postoji ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stupanj B) ili s AST/ALT vrijednostima višim od dvostruke vrijednosti gornje granice normalnog raspona. U tih bolesnika, izloženost može biti povećana i sigurnost nije utvrđena. Stoga se savjetuje oprez prilikom njegove primjene u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Sakubitril/valsartan je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, bilijarnom cirozom ili kolestazom (Child-Pugh stupanj C) (vidjeti dio 4.3).

#### Psihijatrijski poremećaji

Psihijatrijski događaji kao što su halucinacije, paranoja i poremećaji spavanja, u kontekstu psihotičnih događaja, bili su povezani s primjenom sakubitril/valsartana. Ako bolesnik primijeti takve događaje, potrebno je razmotriti obustavu liječenja sakubitril/valsartanom.

#### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 97 mg/103 mg, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Interakcije koje rezultiraju kontraindikacijom

##### *ACE inhibitori*

Istodobna primjena sakubitril/valsartana s ACE inhibitorima je kontraindicirana, jer istodobna inhibicija neprilizina (NEP) i ACE-a može povećati rizik od angioedema. Primjena sakubitril/valsartana ne smije se započinjati do 36 sati nakon uzimanja zadnje doze terapije ACE inhibitorom. Terapija ACE inhibitorom ne smije se započinjati do 36 sati nakon zadnje doze sakubitril/valsartana (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

### *Aliskiren*

Istodobna primjena sakubitril/valsartana i lijekova koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolesti ili u bolesnika s oštećenjem bubrega (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dio 4.3). Kombinacija sakubitril/valsartana i izravnih inhibitora renina kao što je aliskiren nije preporučena (vidjeti dio 4.4). Kombinacija sakubitril/valsartana s aliskirenom je potencijalno povezana s višom učestalošću nuspojava kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### Interakcije koje rezultiraju time da se ne preporučuje istodobna primjena

Sakubitril/valsartan sadrži valsartan pa se stoga ne smije primjenjivati zajedno s drugim lijekom koji sadrži ARB (vidjeti dio 4.4).

### Interakcije koje zahtijevaju mjere opreza

#### *Supstrati OATP1B1 i OATP1B3, npr. statini*

*In vitro* podaci upućuju na to da sakubitril inhibira OATP1B1 i OATP1B3 prijenosnike. Neparvis stoga može povećati sistemsku izloženost supstratima OATP1B1 i OATP1B3 kao što su statini. Istodobna primjena sakubitril/valsartana povećala je C<sub>max</sub> atorvastatina i njegovih metabolita za do 2 puta te AUC za do 1,3 puta. Potreban je oprez kada se sakubitril/valsartan primjenjuje istodobno sa statinima. Nije primijećena klinički značajna interakcija prilikom istodobne primjene simvastatina i lijeka Neparvis.

#### *PDE5 inhibitori uključujući sildenafil*

Dodavanje jednokratne doze sildenafilu sakubitril/valsartanu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s hipertenzijom bilo je povezano sa značajno većim smanjenjem krvnog tlaka u usporedbi s primjenom samog sakubitril/valsartana. Stoga je potreban oprez kada se započinje liječenje sildenafilom ili drugim PDE5 inhibitorom u bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom.

#### *Kalij*

Istodobna primjena diuretika koji štede kalij (triamteren, amilorid), mineralokortikoidnih antagonista (npr. spironolakton, eplerenon), nadomjestaka kalija, zamjena za sol koje sadrže kalij ili drugih tvari (kao što je heparin) može dovesti do povišenja kalija u serumu, te do povišenja serumskog kreatinina. Preporučuje se praćenje kalija u serumu ako se sakubitril/valsartan primjenjuje istodobno s tim tvarima (vidjeti dio 4.4).

#### *Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2)*

U starijih bolesnika, bolesnika sa smanjenim volumenom tekućine (uključujući one na terapiji diureticima), ili bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, istodobna primjena sakubitril/valsartana i NSAID-a može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije kada se započinje ili modificira liječenje u bolesnika na sakubitril/valsartanu koji istodobno uzimaju NSAID-e (vidjeti dio 4.4).

#### *Litij*

Prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracija litija u serumu i toksičnost tijekom istodobne primjene litija s ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući sakubitril/valsartan. Stoga se ova kombinacija ne preporučuje. Ako se pokaže da je nužna primjena kombinacije, preporučuje se pažljivo praćenje razina litija u serumu. Ako se koristi i diuretik, rizik od toksičnosti litija može se dodatno povećati.

#### *Furosemid*

Istodobna primjena sakubitril/valsartana i furosemida nije imala učinka na farmakokinetiku sakubitril/valsartana, ali smanjila je C<sub>max</sub> furosemida za 50% i AUC za 28%. Iako nije bilo relevantne promjene u volumenu urina, izlučivanje natrija putem urina smanjilo se u roku od 4 sata i 24 sata nakon istodobne primjene. Prosječna dnevna doza furosemida bila je nepromijenjena u odnosu na početnu do kraja ispitivanja PARADIGM-HF u bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom.



### Nitrati, npr. nitroglicerina

Nije bilo interakcije između sakubitril/valsartana i intravenski primijenjenog nitroglicerina s obzirom na smanjenje krvnog tlaka. Istodobna primjena nitroglicerina i sakubitril/valsartana bila je povezana s terapijskom razlikom od 5 otkucaja u srčanoj frekvenciji u usporedbi s primjenom samog nitroglicerina. Sličan učinak na srčanu frekvenciju može se javiti kada se sakubitril/valsartan istodobno primjenjuje sa sublingualnim, oralnim ili transdermalnim nitratima. U principu, nije potrebno prilagođavanje doze.

### OATP i MRP2 prijenosnici

Aktivni metaboliti sakubitрила (LBQ657) i valsartana su supstrati OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OAT3; valsartan je također supstrat MRP2. Stoga istodobna primjena sakubitril/valsartana s inhibitorima OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (npr. rifampicinom, ciklosporinom), OAT1 (npr. tenofovirom, cidofovirom) ili MRP2 (npr. ritonavrirom) može povećati sistemsku izloženost LBQ657 ili valsartanu. Potrebno je primijeniti odgovarajući oprez kod započinjanja ili završavanja istodobnog liječenja s takvim lijekovima.

### Metformin

Istodobna primjena sakubitril/valsartana s metforminom smanjila je i  $C_{max}$  i AUC metformina za 23%. Klinička relevantnost tih nalaza nije poznata. Stoga je potrebno ocijeniti klinički status bolesnika kada se započinje terapija sakubitril/valsartanom u bolesnika koji primaju metformin.

### Bez značajne interakcije

Nije bila uočena klinički značajna interakcija kada se sakubitril/valsartan primjenjivao istodobno s digoksinom, varfarinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom, omeprazolom, karvedilolom ili kombinacijom levonorgestrel/etinilestradiol.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Primjena sakubitril/valsartana se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće te je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

### Valsartan

Epidemiološki dokaz rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije zaključan, međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Dok nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku s ARB-ovima, slični rizici mogu postojati i za ovu skupinu lijekova. Ukoliko nastavak terapije ARB-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na zamjenska antihipertenzivna liječenja koja imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje ARB-om treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti zamjensku terapiju. Poznato je da izloženost terapiji ARB-ovima tijekom drugog i trećeg tromjesečja u ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, retardaciju okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju).

Ako je do izloženosti ARB-ovima došlo od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje. Dojenčad čije su majke uzimale ARB-ove treba pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti dio 4.3).

### Sakubitril

Ne postoje podaci o primjeni sakubitрила u trudnica. Ispitivanja u životinja su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

### Sakubitril/valsartan

Ne postoje podaci o primjeni sakubitril/valsartana u trudnica. Ispitivanja sakubitril/valsartana u životinja su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

## Dojenje

Nije poznato izlučuje li se sakubitril/valsartan u majčino mlijeko. Sastojci lijeka Neparvis, sakubitril i valsartan, izlučivali su se u mlijeko štakorica u laktaciji (vidjeti dio 5.3). Zbog potencijalnog rizika od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi, lijek se ne preporučuje tijekom dojenja. Potrebno je odlučiti treba li se suzdržati od dojenja ili prekinuti primjenu lijeka Neparvis tijekom dojenja, uzimajući u obzir važnost sakubitril/valsartana za majku.

## Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku sakubitril/valsartana na ljudsku plodnost. Nije dokazano narušavanje plodnosti u ispitivanjima u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Sakubitril/valsartan malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod upravljanja vozilima ili rada sa strojevima treba uzeti u obzir da povremeno može doći do omaglice ili umora.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u odraslih tijekom liječenja sakubitril/valsartanom bile su hipotenzija (17,6%), hiperkalijemija (11,6%) i oštećenje bubrega (10,1%) (vidjeti dio 4.4). Angioedem je prijavljen u bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom (0,5%) (vidjeti opis odabranih nuspojava).

#### Tablični popis nuspojava

Nuspojave su poredane po klasifikaciji organskih sustava i zatim po učestalosti, pri čemu su najučestalije navedene prve, prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene redom od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Tablica 2 Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Kategorija učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Anemija	Često
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperkalijemija*	Vrlo često
	Hipokalijemija	Često
	Hipoglikemija	Često
	Hiponatrijemija	Manje često
Psihijatrijski poremećaji	Halucinacije**	Rijetko
	Poremećaji spavanja	Rijetko
	Paranoja	Vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica	Često
	Glavobolja	Često
	Sinkopa	Često
	Posturalna omaglica	Manje često
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica	Često
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija*	Vrlo često
	Ortostatska hipotenzija	Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Kašalj	Često
Poremećaji probavnog sustava	Proljev	Često
	Mučnina	Često
	Gastritis	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Manje često
	Osip	Manje često
	Angioedem*	Manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Oštećenje bubrega*	Vrlo često
	Zatajenje bubrega (zatajenje bubrega, akutno zatajenje bubrega)	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	Često
	Astenija	Često

\*Vidjeti opis odabranih nuspojava.

\*\*Uključujući slušne i vidne halucinacije

#### Opis odabranih nuspojava

##### Angioedem

Angioedem je prijavljen u bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom. U ispitivanju PARADIGM-HF, angioedem je bio zabilježen u 0,5% bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom, u usporedbi s 0,2% bolesnika liječenih enalaprilom. Viša incidencija angioedema bila je uočena u bolesnika crne rase liječenih sakubitril/valsartanom (2,4%) i enalaprilom (0,5%) (vidjeti dio 4.4).

##### Hiperkalijemija i kalij u serumu

U ispitivanju PARADIGM-HF, hiperkalijemija i koncentracije kalija u serumu >5.4 mmol/l bile su prijavljene u 11,6% i 19,7% bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom, odnosno u 14,0% i 21,1% bolesnika liječenih enalaprilom.

##### Krvni tlak

U ispitivanju PARADIGM-HF, hipotenzija i klinički značajan niski sistolički krvni tlak (<90 mmHg i smanjenje od početne vrijednosti >20 mmHg) bili su prijavljeni u 17,6% i 4,76% bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom, odnosno u 11,9% i 2,67% bolesnika liječenih enalaprilom.

### Oštećenje bubrega

U ispitivanju PARADIGM-HF, oštećenje bubrega je prijavljeno u 10,1% bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom te u 11,5% bolesnika liječenih enalaprilom.

### Pedijatrijska populacija

U ispitivanju PANORAMA-HF, sigurnost sakubitril/valsartana procjenjivala se u randomiziranom, aktivno kontroliranom, 52-tjednom ispitivanju u 375 pedijatrijskih bolesnika sa zatajivanjem srca (engl. *heart failure*, HF) u dobi od 1 mjeseca do <18 godina, u usporedbi s enalaprilom. Sigurnosni profil opažen u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca do <18 godina koji su primali terapiju sakubitril/valsartanom bio je sličan profilu opaženom u odraslih bolesnika. Sigurnosni podaci u bolesnika u dobi od 1 mjesec do <1 godine su ograničeni.

Dostupni su ograničeni sigurnosni podaci u pedijatrijskih bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre ili umjerenim do teškim oštećenjem bubrega.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju u ljudi. Jednokratna doza od 583 mg sakubitri/617 mg valsartana i višestruke doze od 437 mg sakubitri/463 mg valsartana (14 dana) bile su ispitivane u zdravih odraslih dobrovoljaca i dobro su se podnosile.

Hipotenzija je najvjerojatniji simptom predoziranja zbog učinaka sakubitril/valsartana na smanjenje krvnog tlaka. Potrebno je osigurati simptomatsko liječenje.

Nije vjerojatno da će se lijek ukloniti hemodijalizom zbog visokog stupnja vezanja za proteine (vidjeti dio 5.2).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; blokatori receptora angiotenzina II, ostale kombinacije, ATK oznaka: C09DX04

### Mehanizam djelovanja

Sakubitril/valsartan pokazuje mehanizam djelovanja inhibitora angiotenzinskog receptora i neprilizina tako što istodobno inhibira neprilizin (neutralna endopeptidaza; NEP) putem LBQ657, aktivnog metabolita prolijeka sakubitri/la, te blokira receptor angiotenzina II tip 1 (AT1) putem valsartana. Komplementarne kardiovaskularne koristi sakubitril/valsartana u bolesnika sa zatajivanjem srca pripisuju se povećanju količine peptida koje neprilizin razgrađuje, kao što su natriuretski peptidi (NP), pomoću LBQ657 i istodobnoj inhibiciji učinaka angiotenzina II od strane valsartana. NP-i ostvaruju svoje učinke aktiviranjem za membranu vezanih receptora sparenih s guanilil ciklazom, što rezultira povišenim koncentracijama drugog glasnika cikličkog guanozin monofosfata (cGMP), što bi moglo rezultirati vazodilatacijom, natriurezom i diurezom, povećanjem glomerularne filtracije i protoka krvi kroz bubrege, inhibicijom otpuštanja renina i aldosterona, smanjenjem simpatičke aktivnosti te antihipertrofičnim i antifibrotičkim učincima.

Valsartan inhibira štetne kardiovaskularne i renalne učinke angiotenzina II tako što selektivno blokira AT1 receptor te također inhibira otpuštanje aldosterona ovisno o angiotenzinu II. To sprječava održanu aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava koja bi rezultirala vazokonstrikcijom, zadržavanjem natrija i tekućine putem bubrega, aktivacijom staničnog rasta i proliferacije te naknadnim maladaptivnim kardiovaskularnim remodeliranjem.

### Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinci sakubitril/valsartana ocjenjivani su nakon primjene jednokratne i višekratnih doza u zdravih ispitanika i u bolesnika sa zatajivanjem srca, te su u skladu s istodobnom inhibicijom neprilizina i blokadom RAAS-a. U 7-dnevnom ispitivanju kontroliranom valsartanom u bolesnika sa sniženom ejekcijskom frakcijom (HFrEF), primjena sakubitril/valsartana rezultirala je početnim povećanjem natriureze, povećanjem koncentracije cGMP-a u mokraći te smanjenim razinama u plazmi srednje-regionalnog proatrijalnog natriuretskog peptida (MR-proANP) i N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP) u usporedbi s valsartanom. U 21-dnevnom ispitivanju u bolesnika s HFrEF-om, sakubitril/valsartan je značajno povećao ANP i cGMP u mokraći te cGMP u plazmi, a smanjio NT-proBNP, aldosteron i endotelin-1 u plazmi u usporedbi s početnim vrijednostima. AT1 receptor je također blokiran što je dokazano povećanom aktivnosti renina u plazmi i koncentracijama renina u plazmi. U ispitivanju PARADIGM-HF, sakubitril/valsartan je smanjio NT-proBNP u plazmi i povećao BNP u plazmi i cGMP u mokraći u usporedbi s enalaprilom. U ispitivanju PANORAMA-HF, smanjeni NT-proBNP bio je opažen u 4. i 12. tjednu za sakubitril/valsartan (40,2% i 49,8%) i enalapril (18,0% i 44,9%) u usporedbi s početnim vrijednostima. Razine NT-proBNP-a nastavile su se smanjivati za trajanja ispitivanja uz smanjenje od 65,1% za sakubitril/valsartan i 61,6% za enalapril u 52. tjednu u usporedbi s početnim vrijednostima. BNP nije prikladan biomarker zatajivanja srca u bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom zato što je BNP supstrat neprilizina (vidjeti dio 4.4). NT-proBNP nije supstrat neprilizina i stoga je prikladniji biomarker.

U temeljitom kliničkom ispitivanju QTc intervala u zdravih muških ispitanika, jednokratne doze sakubitril/valsartana od 194 mg sakubitrila/206 mg valsartana te 583 mg sakubitrila/617 mg valsartana nisu imale učinak na srčanu repolarizaciju.

Neprilizin je jedan od mnogih enzima uključenih u klirens amiloida- $\beta$  ( $A\beta$ ) iz mozga i cerebrospinalne tekućine. Primjena sakubitril/valsartana 194 mg sakubitrila/206 mg valsartana jedanput na dan tijekom dva tjedna u zdravih ispitanika bila je povezana s povećanjem  $A\beta$ 1-38 u cerebrospinalnoj tekućini u usporedbi s placebo; nije bilo promjena u koncentracijama  $A\beta$ 1-40 i 1-42 u cerebrospinalnoj tekućini. Klinička relevantnost ovog nalaza nije poznata (vidjeti dio 5.3).

## Klinička djelotvornost i sigurnost

Doze od 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg i 97 mg/103 mg se u nekim publikacijama nazivaju 50, 100 ili 200 mg.

### PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, ključno ispitivanje faze 3, je bilo multinacionalno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje u 8442 bolesnika u kojem se uspoređivao sakubitril/valsartan s enalaprilom, gdje su oba lijeka primjenjivana u odraslih bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca, NYHA klase II-IV i smanjenom ejekcijskom frakcijom (ejekcijska frakcija lijevog ventrikula [LVEF]  $\leq 40\%$ , kasnije izmijenjeno u  $\leq 35\%$ ) uz druge terapije za zatajivanje srca. Primarni kompozitni ishod obuhvatio je kardiovaskularnu (KV) smrt ili hospitalizaciju zbog zatajivanja srca. Bolesnici koji su imali SKT  $< 100$  mmHg, teško oštećenje bubrega (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i teško oštećenje jetre bili su isključeni kod probira i stoga nisu bili prospektivno ispitivani.

Prije sudjelovanja u ispitivanju bolesnici su bili dobro liječeni standardnom terapijom koja je uključivala ACE inhibitore/ARB-ove ( $> 99\%$ ), beta blokatore (94%), mineralokortikoidne antagoniste (58%) i diuretike (82%). Medijan trajanja praćenja bio je 27 mjeseci, a bolesnici su se liječili do 4,3 godine.

Bolesnici su trebali prekinuti postojeću terapiju ACE inhibitorom ili ARB-om te ući u uzastopno jednostruko slijepo ulazno razdoblje tijekom kojeg su primali terapiju enalaprilom 10 mg dvaput na dan, nakon čega je slijedilo jednostruko slijepo liječenje sakubitril/valsartanom 100 mg dvaput na dan, povećano na 200 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.8 za prekide tijekom tog razdoblja). Zatim su bili randomizirani u dvostruko slijepo razdoblje ispitivanja tijekom kojeg su primali ili sakubitril/valsartan 200 mg ili enalapril 10 mg dvaput na dan [sakubitril/valsartan (n=4209); enalapril (n=4233)].

Srednja dob ispitivane populacije bila je 64 godine, a 19% imalo je 75 godina ili više. Kod randomizacije je 70% bolesnika bilo NYHA klase II, 24% je bilo klase III, a 0,7% je bilo klase IV. Srednja LVEF bila je 29% i bilo je 963 (11,4%) bolesnika s početnom LVEF  $> 35\%$  i  $\leq 40\%$ .

U skupini koja je primala sakubitril/valsartan, 76% bolesnika ostalo je na ciljnoj dozi od 200 mg dvaput na dan na kraju ispitivanja (srednja dnevna doza od 375 mg). U skupini koja je primala enalapril, 75% bolesnika ostalo je na ciljnoj dozi od 10 mg dvaput na dan na kraju ispitivanja (srednja dnevna doza od 18,9 mg).

Sakubitril/valsartan je bio superioran u odnosu na enalapril, smanjujući rizik od kardiovaskularne smrti ili hospitalizacija zbog zatajivanja srca na 21,8% u usporedbi s 26,5% kod bolesnika liječenih enalaprilom. Apsolutna smanjenja rizika bila su 4,7% za kompozitni ishod KV smrti ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca, 3,1% samo za KV smrt te 2,8% samo za prvu hospitalizaciju zbog zatajivanja srca. Relativno smanjenje rizika iznosilo je 20% u odnosu na enalapril (vidjeti Tablicu 3). Ovaj je učinak bio uočen rano i održao se za vrijeme trajanja ispitivanja (vidjeti Sliku 1). Obje su komponente doprinijele smanjenju rizika. Iznenađna smrt predstavljala je 45% kardiovaskularnih smrti i bila je smanjena za 20% u bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom u usporedbi s bolesnicima liječenim enalaprilom (omjer hazarda [HR] 0,80, p=0,0082). Zatajivanje srca kao pumpe predstavljalo je 26% kardiovaskularnih smrti i bilo je smanjeno za 21% u bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom u usporedbi s bolesnicima liječenim enalaprilom (HR 0,79, p=0,0338).

Ovo smanjenje rizika bilo je dosljedno uočavano u podskupinama koje su uključivale: spol, dob, rasu, geografiju, NYHA klasu (II/III), ejekcijsku frakciju, bubrežnu funkciju, šećernu bolest ili hipertenziju u anamnezi, prijašnju terapiju za zatajivanje srca i fibrilaciju atrijsku.

Sakubitril/valsartan je poboljšao preživljenje uz značajno smanjenje smrtnosti od svih uzroka od 2,8% (sakubitril/valsartan, 17%, enalapril, 19,8%). Relativno smanjenje rizika bilo je 16% u usporedbi s enalaprilom (vidjeti Tablicu 3).

**Tablica 3** Učinak liječenja za primarni kompozitni ishod, njegove komponente i smrtnost od svih uzroka tijekom medijana praćenja od 27 mjeseci

	Sakubitril/ valsartan N=4187 <sup>#</sup> n (%)	Enalapril N=4212 <sup>#</sup> n (%)	Omjer hazarda (95% CI)	Relativno smanje- nje rizika	p-vrijedno- st ***
Primarni kompozitni ishod KV smrti i hospitalizacija zbog zatajivanja srca*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
<b>Pojedinačne komponente primarnog kompozitnog ishoda</b>					
KV smrt**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Prva hospitalizacija zbog zatajivanja srca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
<b>Sekundarni ishod</b>					
Smrtnost od svih uzroka	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

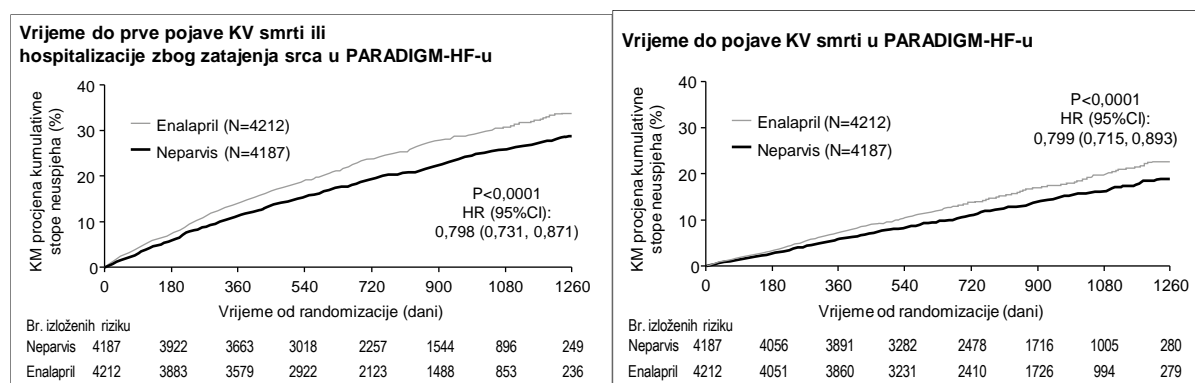
\*Primarni ishod bio je definiran kao vrijeme do prvog događaja KV smrti ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca.

\*\*KV smrt uključuje sve bolesnike koji su umrli do isključnog datuma bez obzira na prethodnu hospitalizaciju.

\*\*\*Jednostrana p-vrijednost

<sup>#</sup> Potpuni set za analizu

**Slika 1** Kaplan-Meierove krivulje za primarni kompozitni ishod i komponentu KV smrti



### TITRATION

TITRATION je bilo 12-tjedno ispitivanje sigurnosti i podnošljivosti u 538 bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca (NYHA klasa II–IV) i sistoličkom disfunkcijom (ejekcijska frakcija lijevog ventrikula  $\leq 35\%$ ) koji nisu nikada primali terapiju ACE inhibitorom ili ARB-om ili na različitim dozama ACE inhibitora ili ARB-a prije ulaska u ispitivanje. Bolesnici su primali početnu dozu sakubitril/valsartana od 50 mg dvaput na dan te bili titrirani na 100 mg dvaput na dan, zatim na ciljnu dozu od 200 mg dvaput na dan, s režimom doziranja od 3 tjedna ili od 6 tjedana.

Više je bolesnika koji nikada prije nisu primali terapiju ACE inhibitorom ili ARB-om ili koji su bili na terapiji niskom dozom (ekvivalentno <10 mg enalapрила/dan) mogli postići i održati dozu sakubitril/valsartana od 200 mg kada se doza titrirala prema većoj tijekom 6 tjedana (84,8%) u odnosu na 3 tjedna (73,6%). Ukupno je 76% bolesnika postiglo i održalo ciljnu dozu sakubitril/valsartana 200 mg dvaput na dan bez ikakvog prekida u doziranju ili postupno sniženje doze tijekom 12 tjedana.

## Pedijatrijska populacija

### PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, ispitivanje faze 3, bilo je multinacionalno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje u kojem su se uspoređivali sakubitril/valsartan i enalapril u 375 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca do <18 godina sa zatajivanjem srca zbog sistemske sistolične disfunkcije lijeve klijetke (LVEF  $\leq$ 45% ili frakcionalno skraćenje  $\leq$ 22,5%). Primarni cilj bio je utvrditi je li sakubitril/valsartan superioran u odnosu na enalapril u pedijatrijskih bolesnika s HF-om za vrijeme trajanja liječenja od 52 tjedna na temelju mjere ishoda u vidu globalnog ranga. Primarna mjera ishoda u vidu globalnog ranga izvedena je rangiranjem bolesnika (od najgoreg do najboljeg ishoda) na temelju kliničkih događaja kao što su smrt, uvođenje mehaničkog održavanja života, uvrštavanje na popis za hitnu transplantaciju srca, pogoršanje HF-a, mjere funkcionalnog kapaciteta (rezultati za NYHA/ROSS) i simptomi HF-a prema prijavama bolesnika (Ljestvica bolesnikovog općeg dojma [PGIS, od engl. *Patient Global Impression Scale*]). Bolesnici sa sistemskom desnom klijetkom ili jednom klijetkom i bolesnici s restriktivnom ili hipertrofičnom kardiomiopatijom bili su isključeni iz ispitivanja. Ciljna doza održavanja sakubitril/valsartana bila je 2,3 mg/kg dvaput na dan u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca do <1 godine te 3,1 mg/kg dvaput na dan u bolesnika u dobi od 1 do <18 godina uz najveću dozu od 200 mg dvaput na dan. Ciljna doza održavanja enalapрила bila je 0,15 mg/kg dvaput na dan u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca do <1 godine te 0,2 mg/kg dvaput na dan u bolesnika u dobi od 1 do <18 godina uz najveću dozu od 10 mg dvaput na dan.

U ispitivanju je 9 bolesnika bilo u dobi od 1 mjeseca do <1 godine, 61 bolesnik je bio u dobi od 1 godine do <2 godine, 85 bolesnika je bilo u dobi od 2 do <6 godina, a 220 bolesnika je bilo u dobi od 6 do <18 godina. Na početku je 15,7% bolesnika bilo NYHA/ROSS klase I, 69,3% bilo je klase II, 14,4% bilo je klase III, a 0,5% bilo je klase IV. Srednja vrijednost LVEF-a bila je 32%. Najčešći osnovni uzroci zatajivanja srca bili su povezani s kardiomiopatijom (63,5%). Prije sudjelovanja u ispitivanju bolesnici su se najčešće liječili ACE inhibitorima/ARB-ovima (93%), beta-blokatorima (70%), antagonistima aldosterona (70%) i diureticima (84%).

Omjer izgleda prema Mann-Whitneyu za primarnu mjeru ishoda u vidu globalnog ranga bio je 0,907 (95% CI 0,72; 1,14), numerički u korist sakubitril/valsartana (vidjeti Tablicu 4). Sakubitril/valsartan i enalapril pokazali su usporediva klinički relevantna poboljšanja sekundarnih mjera ishoda u vidu promjene NYHA/ROSS klase i rezultata za PGIS u odnosu na početne. U 52. su tjednu promjene NYHA/ROSS funkcionalne klase u odnosu na početnu bile sljedeće: poboljšana u 37,7% odnosno 34,0%; nepromijenjena u 50,6% odnosno 56,6%; pogoršana u 11,7% odnosno 9,4% bolesnika za sakubitril/valsartan odnosno enalapril. Slično tome, promjene rezultata za PGIS u odnosu na početni bile su: poboljšani u 35,5% odnosno 34,8%; nepromijenjeni u 48,0% odnosno 47,5%; pogoršani u 16,5% odnosno 17,7% bolesnika za sakubitril/valsartan odnosno enalapril. NT-proBNP je bio znatno smanjen u odnosu na početni u obje terapijske skupine. Razmjer smanjenja NT-proBNP-a s Neparvisom bio je sličan razmjeru opaženom u odraslih bolesnika sa zatajivanjem srca u ispitivanju PARADIGM-HF. Budući da je sakubitril/valsartan poboljšao ishode i smanjio NT-proBNP u ispitivanju PARADIGM-HF, smanjeni NT-proBNP uz simptomatska i funkcionalna poboljšanja u odnosu na početak opažena u ispitivanju PANORAMA-HF smatrala su se razumnom osnovom za donošenje zaključka o kliničkim koristima u pedijatrijskih bolesnika sa zatajivanjem srca. Bilo je premalo bolesnika mlađih od 1 godine da bi se mogla ocijeniti djelotvornost sakubitril/valsartana u toj dobnoj skupini.



**Tablica 4 Učinak liječenja na primarnu mjeru ishoda u vidu globalnog ranga u ispitivanju PANORAMA-HF**

	<b>Sakubitril/valsartan N=187</b>	<b>Enalapril N=188</b>	<b>Učinak liječenja</b>
<b>Primarna mjera ishoda u vidu globalnog ranga</b>	Vjerojatnost povoljnog ishoda (%)*	Vjerojatnost povoljnog ishoda (%)*	Izgledi** (95% CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

\*% vjerojatnosti povoljnog ishoda ili Mann-Whitney vjerojatnost (MWP) za primijenjeno liječenje procijenjeno je na temelju postotka dobitaka parovnih usporedba globalnog ranga između bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom naspram bolesnika liječenih enalaprilom (svaki viši rezultat računa se kao jedan dobitak, a svaki jednaki rezultat računa se kao pola dobitka).

\*\*Omjer izgleda prema Mann-Whitney-u izračunat je kao procijenjeni MWP za enalapril podijeljen s procijenjenim MWP za sakubitril/valsartan, pri čemu su izgledi <1 bili u korist sakubitril/valsartana, a >1 u korist enalapila.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Valsartan sadržan u sakubitril/valsartanu više je bioraspoloživ nego valsartan u drugim formulacijama tableta koje se nalaze na tržištu; 26 mg, 51 mg i 103 mg valsartana u sakubitril/valsartanu ekvivalentno je 40 mg, 80 mg, odnosno 160 mg valsartana u drugim formulacijama tableta na tržištu.

### Odrasla populacija

#### Apsorpcija

Nakon oralne primjene, sakubitril/valsartan se disocira u valsartan i prolijek sakubitril. Sakubitril se dalje metabolizira u aktivni metabolit LBQ657. Oni postižu vršne koncentracije u plazmi za 2 sata, 1 sat, odnosno 2 sata. Procjenjuje se da je apsolutna bioraspoloživost nakon peroralne primjene sakubitrila i valsartana više od 60%, odnosno 23%.

Nakon doziranja sakubitril/valsartana dvaput na dan, razine sakubitrila, LBQ657 i valsartana u stanju dinamičke ravnoteže postižu se za tri dana. U stanju dinamičke ravnoteže, sakubitril i valsartan ne akumuliraju se značajno, dok se LBQ657 akumulira 1,6 puta. Primjena s hranom nema klinički značajan utjecaj na sistemske izloženosti sakubitrila, LBQ657 i valsartana. Sakubitril/valsartan se može primjenjivati uz hranu ili bez nje.

#### Distribucija

Sakubitril, LBQ657 i valsartan se u velikoj mjeri vežu za proteine u plazmi (94-97%). Na temelju usporedbe izloženosti plazme i cerebrospinalne tekućine, LBQ657 prelazi krvno-moždanu barijeru u ograničenoj mjeri (0,28%). Prosječni prividni volumen distribucije valsartana i sakubitrila bio je 75 litara odnosno 103 litre.

#### Biotransformacija

Sakubitril lako prelazi u LBQ657 pomoću karboksilesteraza 1b i 1c; LBQ657 se dalje ne metabolizira u značajnom opsegu. Valsartan se minimalno metabolizira, budući da se samo oko 20% doze vraća u obliku metabolita. Utvrđen je hidroksilni metabolit valsartana u plazmi pri niskim koncentracijama (<10%).

Budući da je metabolizam sakubitrila i valsartana posredovan CYP450 enzimima minimalan, ne očekuje se da će istodobna primjena lijekova koji utječu na CYP450 enzime utjecati na farmakokinetiku.

*In vitro* metabolička ispitivanja ukazuju na to da je potencijal za interakcije s lijekovima na temelju CYP450 nizak, budući da je metabolizam sakubitril/valsartana putem CYP450 enzima ograničen. Sakubitril/valsartan ne inducira niti inhibira CYP450 enzime.

### Eliminacija

Nakon peroralne primjene, 52-68% sakubitriila (prvenstveno kao LBQ657) i ~13% valsartana i njegovih metabolita izlučuje se mokraćom; 37-48% sakubitriila (prvenstveno kao LBQ657) i 86% valsartana i njegovih metabolita izlučuje se stolicom.

Sakubitril, LBQ657 i valsartan eliminiraju se iz plazme sa srednjim vremenom polueliminacije ( $T_{1/2}$ ) od otprilike 1,43 sata, 11,48 sati, odnosno 9,90 sati.

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika sakubitriila, LBQ657 i valsartana bila je otprilike linearna u rasponu doza sakubitril/valsartana od 24 mg sakubitriila/26 mg valsartana do 97 mg sakubitriila/103 mg valsartana.

### Posebne populacije

#### Starije osobe

Izloženost LBQ657 i valsartanu povećava se u ispitanika starijih od 65 godina za 42%, odnosno 30% u usporedbi s mlađim ispitanicima.

#### Oštećenje bubrega

Uočena je korelacija između bubrežne funkcije i sistemske izloženosti LBQ657 u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrega. Izloženost LBQ657 u bolesnika s umjerenim ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) i teškim oštećenjem bubrega ( $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) bila je 1,4-puta odnosno 2,2-puta viša u usporedbi s bolesnicima s blagim oštećenjem bubrega ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) koji su bili najveća skupina bolesnika uključena u PARADIGM-HF. Nisu provedena ispitivanja u bolesnika koji su na dijalizi. Međutim, LBQ657 i valsartan u velikoj se mjeri vežu za protein u plazmi i stoga je malo vjerojatno da će se ukloniti dijalizom.

#### Oštećenje jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, izloženosti sakubitrilu povećale su se za 1,5, odnosno 3,4 puta, LBQ657 za 1,5, odnosno 1,9 puta, a valsartanu za 1,2, odnosno 2,1 puta, u usporedbi s odgovarajućim zdravim ispitanicima. Međutim, u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre izloženosti slobodnih koncentracija LBQ657 povećale su se za 1,47 odnosno 3,08 puta, a izloženosti slobodnih koncentracija valsartana povećale su se za 1,09 odnosno 2,20 puta, u usporedbi s odgovarajućim zdravim ispitanicima. Sakubitril/valsartan nije bio ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, bilijarnom cirozom ili kolestazom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### Učinak spola

Farmakokinetika sakubitril/valsartana (sakubitriila, LBQ657 i valsartana) slična je između muških i ženskih ispitanika.

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika sakubitril/valsartana ocjenjivala se u pedijatrijskih bolesnika sa zatajivanjem srca u dobi od 1 mjesec do <1 godine te od 1 godine do <18 godina i ukazala je da je farmakokinetički profil sakubitril/valsartana u pedijatrijskih i odraslih bolesnika sličan.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci (uključujući ispitivanja s komponentama sakubitrilom i valsartanom i/ili sakubitril/valsartanom) ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i plodnosti.

#### Plodnost, reprodukcija i razvoj

Liječenje sakubitril/valsartanom tijekom organogeneze rezultiralo je povećanom embriofetalnom smrtnosti u štakora pri dozama  $\geq 49$  mg sakubitrila/51 mg valsartana/kg/dan ( $\leq 0,72$  puta najveće preporučene doze za ljude [engl. *maximum recommended human dose*, MRHD] na temelju AUC-a) i u zečeva pri dozama  $\geq 4,9$  mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan (2 odnosno 0,03 puta MRHD-a na temelju AUC-a valsartana, odnosno LBQ657). On je teratogen na temelju niske incidencije fetalne hidrocefalije, povezano s toksičnim dozama za majku, što je bilo uočeno u zečeva uz dozu sakubitril/valsartana  $\geq 4,9$  mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan. Kardiovaskularne abnormalnosti (uglavnom kardiomegalija) uočene su u fetusa zečeva pri dozama koje nisu toksične za majku (1,46 mg sakubitrila/1,54 mg valsartana/kg/dan). Blago povećanje dviju varijacija fetusnog skeleta (deformirana sternebra, dvostrana osifikacija sternebre) bilo je uočeno u zečeva pri dozi sakubitril/valsartana od 4,9 mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan. Štetni embriofetalni učinci sakubitril/valsartana pripisuju se antagonističkoj aktivnosti prema angiotenzinskom receptoru (vidjeti dio 4.6).

Liječenje sakubitrilom tijekom organogeneze rezultiralo je embriofetalnom smrtnošću i embriofetalnom toksičnošću (smanjena fetalna tjelesna težina i malformacije skeleta) u zečeva pri dozama povezanim s maternalnom toksičnošću (500 mg/kg/dan; 5,7 puta MRHD-a na temelju AUC-a LBQ657). Blago generalizirana odgoda osifikacije bila je uočena u dozama  $> 50$  mg/kg/dan. Taj nalaz se ne smatra štetnim. Nisu uočeni dokazi embriofetalne toksičnosti ili teratogenosti u štakora liječenih sakubitrilom. Embriofetalna razina bez opaženih štetnih učinaka (NOAEL) za sakubitril bila je najmanje 750 mg/kg/dan u štakora i 200 mg/kg/dan u zečeva (2,2 puta MRHD-a na temelju AUC-a LBQ657).

Ispitivanja prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora provedena sa sakubitrilom u visokim dozama do 750 mg/kg/dan (2,2 puta MRHD-a na temelju AUC-a) i valsartanom u dozama do 600 mg/kg/dan (0,86 puta MRHD-a na temelju AUC-a) ukazuju na to da liječenje sakubitril/valsartanom tijekom organogeneze, gestacije i laktacije može utjecati na razvoj i preživljenje mladunčadi.

#### Ostali neklinički nalazi

##### Sakubitril/valsartan

Učinci sakubitril/valsartana na koncentracije amiloida- $\beta$  u cerebrospinalnoj tekućini i moždanom tkivu ocijenjeni su u mladih (2-4 godine starosti) cynomolgus majmuna liječenih sakubitril/valsartanom (24 mg sakubitrila/26 mg valsartana/kg/dan) tijekom dva tjedna. U ovom ispitivanju klirens A $\beta$ -a u cerebrospinalnoj tekućini u cynomolgus majmuna bio je smanjen, povećavajući razine A $\beta$ 1-40, 1-42 i 1-38 u cerebrospinalnoj tekućini; nije bilo odgovarajućeg povećanja razina A $\beta$ -a u mozgu. Povećanja A $\beta$ 1-40 i 1-42 u cerebrospinalnoj tekućini nisu bila uočena u dvotjednom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima (vidjeti dio 5.1). Uz to, u toksikološkom ispitivanju u cynomolgus majmuna liječenih sakubitril/valsartanom u dozi od 146 mg sakubitrila/154 mg valsartana/kg/dan tijekom 39 tjedana, nije bilo dokaza prisutnosti amiloidnih plakova u mozgu. Amiloidni sadržaj nije, međutim, bio kvantitativno mjeren u ovom ispitivanju.

### Sakubitril

U juvenilnih štakora liječenih sakubitrilom (postnatalni dani od 7. do 70.), došlo je do smanjenja razvoja koštane mase i produljenja kosti povezanih s dobi uz otprilike dvostruku AUC izloženost aktivnom metabolitu sakubitrila, LBQ657, na temelju pedijatrijske kliničke doze sakubitril/valsartana od 3,1 mg/kg dvaput na dan. Mehanizam tih nalaza u juvenilnih štakora pa time i relevantnost za ljudsku pedijatrijsku populaciju nisu poznati. Ispitivanje u odraslih štakora pokazalo je samo minimalan prolazan inhibitory učinak na mineralnu gustoću kostiju, ali ne na bilo koje druge parametre relevantne za rast kostiju, što ukazuje da nema relevantnog učinka sakubitrila na kosti u populacijama odraslih bolesnika pod normalnim uvjetima. Međutim, blaga prolazna interferencija sakubitrila s ranom fazom zacjeljivanja prijeloma u odraslih ne može se isključiti. Klinički podaci u pedijatrijskih bolesnika (ispitivanje PANORAMA-HF) nisu pokazali dokaze da sakubitril/valsartan utječe na tjelesnu težinu, visinu, opseg glave i stopu prijeloma. Gustoća kostiju nije bila mjerena u ispitivanju. Međutim, dugoročni pedijatrijski podaci o rastu (kostiju) i stopama prijeloma nisu dostupni.

### Valsartan

U juvenilnih štakora liječenih valsartanom (postnatalni dani od 7. do 70.), doze već od 1 mg/kg/dan proizvele su trajne ireverzibilne promjene na bubrezima koje su odgovarale tubularnoj nefropatiji (ponekad popraćene nekrozom tubularnog epitela) i dilataciju zdjelice. Te promjene na bubrezima predstavljaju očekivani pretjerani farmakološki učinak inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatora angiotenzina II tipa 1; takvi se učinci uočavaju ako se štakori liječe tijekom prvih 13 dana života. Ovo se razdoblje podudara s 36 tjedana gestacije u ljudi, koje bi se povremeno moglo produžiti do 44 tjedna nakon začeća u ljudi. Funkcionalno sazrijevanje bubrega proces je koji se odvija tijekom prve godine života u ljudi. Posljedično tomu ne može se isključiti klinička relevantnost u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 1 godine, dok pretklinički podaci ne ukazuju na sigurnosni problem za pedijatrijske bolesnike starije od 1 godine.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

Celuloza, mikrokristalična  
Niskosupstituirana hidroksipropilceluloza  
Krospovidon, tip A  
Magnezijev stearat  
Talk  
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

#### Ovojnica

##### *Neparvis 24 mg/26 mg filmom obložene tablete*

Hipromeloza, supstitucijski tip 2910 (3 mPa s)  
Titanijev dioksid (E171)  
Makrogol (4000)  
Talk  
Željezov oksid, crveni (E172)  
Željezov oksid, crni (E172)

Neparvis 49 mg/51 mg filmom obložene tablete

Hipromeloza, supstitucijski tip 2910 (3 mPa s)

Titanijev dioksid (E171)

Makrogol (4000)

Talk

Željezov oksid, crveni (E172)

Željezov oksid, žuti (E172)

Neparvis 97 mg/103 mg filmom obložene tablete

Hipromeloza, supstitucijski tip 2910 (3 mPa s)

Titanijev dioksid (E171)

Makrogol (4000)

Talk

Željezov oksid, crveni (E172)

Željezov oksid, crni (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PVDC blisteri.

Neparvis 24 mg/26 mg filmom obložene tablete

Veličine pakiranja: 14, 20, 28 ili 56 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 196 (7 pakiranja od 28) filmom obloženih tableta.

Neparvis 49 mg/51 mg filmom obložene tablete

Veličine pakiranja: 14, 20, 28 ili 56 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 168 (3 pakiranja od 56) ili 196 (7 pakiranja od 28) filmom obloženih tableta.

Neparvis 97 mg/103 mg filmom obložene tablete

Veličine pakiranja: 14, 20, 28 ili 56 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 168 (3 pakiranja od 56) ili 196 (7 pakiranja od 28) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Neparvis 24 mg/26 mg filmom obložene tablete

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

Neparvis 49 mg/51 mg filmom obložene tablete

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

Neparvis 97 mg/103 mg filmom obložene tablete

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26. svibnja 2016.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 11. veljače 2021.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>

## **1. NAZIV LIJEKA**

Neparvis 6 mg/6 mg granule u kapsulama za otvaranje  
Neparvis 15 mg/16 mg granule u kapsulama za otvaranje

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Neparvis 6 mg/6 mg granule u kapsulama za otvaranje

Jedna kapsula sadrži četiri granule, što odgovara 6,1 mg sakubitrida i 6,4 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrida i valsartana).

Neparvis 15 mg/16 mg granule u kapsulama za otvaranje

Jedna kapsula sadrži deset granula, što odgovara 15,18 mg sakubitrida i 16,07 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrida i valsartana).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Granule u kapsulama za otvaranje (granule u kapsuli).

Granule su bijele do žućkaste boje i okruglog, bikonveksnog oblika te promjera od otprilike 2 mm. Isporučuju se u tvrdj kapsuli koja se mora otvoriti prije primjene.

Neparvis 6 mg/6 mg granule u kapsulama za otvaranje

Kapsula se sastoji od bijele kapice, s crvenom oznakom „04“, i prozirnog tijela, označenog crvenim slovima „NVR“. I na tijelu i na kapici otisnuta je strelica.

Neparvis 15 mg/16 mg granule u kapsulama za otvaranje

Kapsula se sastoji od žute kapice, s crvenom oznakom „10“, i prozirnog tijela, označenog crvenim slovima „NVR“. I na tijelu i na kapici otisnuta je strelica.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Zatajivanje srca u djece

Neparvis je indiciran u djece i adolescenata u dobi od jedne ili više godina za liječenje simptomatskog kroničnog zatajivanja srca sa sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke (vidjeti dio 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Doziranje

Opće napomene

Neparvis se ne smije primjenjivati istodobno s inhibitorom angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) ili blokatorom receptora angiotenzina II (ARB). Zbog potencijalnog rizika od angioedema kada se primjenjuje istodobno s ACE inhibitorom, on se ne smije uvesti u terapiju najmanje 36 sati nakon prekida terapije ACE inhibitorom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

Valsartan sadržan u lijeku Neparvis više je bioraspoloživ nego valsartan u drugim formulacijama tableta koje se nalaze na tržištu (vidjeti dio 5.2).

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Neparvis, sljedeću dozu treba uzeti prema rasporedu.

#### Zatajivanje srca u djece

U Tablici 1 prikazana je preporučena doza za pedijatrijske bolesnike. Preporučena doza uzima se peroralno dvaput na dan. Dozu je potrebno povećavati svaka 2-4 tjedna do ciljane doze, ovisno o tome kako je bolesnik podnosi.

Najniža preporučena doza je 6 mg/6 mg. Doze se mogu zaokružiti prema gore ili prema dolje na najbližu kombinaciju cijelih kapsula od 6 mg/6 mg ili 15 mg/16 mg. Kod zaokruživanja doze prema gore ili prema dolje tijekom faze postupnog povećavanja doze, potrebno je imati u vidu potrebu osiguravanja progresivnog povećavanja do ciljne doze.

Za bolesnike tjelesne težine iznad 40 kg mogu se koristiti Neparvis filmom obložene tablete.

**Tablica 1 Preporučena titracija doze**

Bolesnikova težina	Davati dvaput na dan			
	Polovica početne doze*	Početna doza	Srednja doza	Ciljana doza
Pedijatrijski bolesnici s manje od 40 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	1,6 mg/kg <sup>#</sup>	2,3 mg/kg <sup>#</sup>	3,1 mg/kg <sup>#</sup>
Pedijatrijski bolesnici od najmanje 40 kg, manje od 50 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pedijatrijski bolesnici od najmanje 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

\* Pola početne doze preporučuje se za bolesnike koji prethodno nisu uzimali ACE inhibitor ili ARB ili su uzimali niske doze tih lijekova, bolesnike koji imaju oštećenje bubrežne funkcije (procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR, od engl. *estimated Glomerular Filtration Rate*] <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i bolesnike koji imaju umjereno oštećenje funkcije jetre (vidjeti posebne populacije).

<sup>#</sup>0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg i 3,1 mg/kg odnosi se na kombiniranu količinu sakubitriila i valsartana i daje se koristeći granule.

U bolesnika koji trenutačno ne uzimaju ACE inhibitor ili ARB ili uzimaju niske doze tih lijekova, preporučuje se pola početne doze. U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od 40 kg do manje od 50 kg, preporučuje se početna doza od 0,8 mg/kg dvaput na dan (koja se daje u obliku granula). Nakon uvođenja lijeka dozu je potrebno povećati na standardnu početnu dozu prema preporučenoj titraciji doze u Tablici 1 i prilagođavati svaka 3-4 tjedna.

Na primjer, pedijatrijski bolesnik tjelesne težine od 25 kg koji prethodno nije uzimao ACE inhibitor trebao bi početi s pola standardne početne doze, što odgovara 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) dva puta na dan u obliku granula. Nakon zaokruživanja na najbliži broj punih kapsula, to odgovara 2 kapsule od 6 mg/6 mg sakubitriil/valsartan dvaput na dan.

Liječenje se ne smije započinjati u bolesnika koji imaju razinu kalija u serumu od >5,3 mmol/l ili sistolički krvni tlak (SKT) <5. percentila za bolesnikovu dob. Ako bolesnici imaju poteškoća s podnošljivošću (SKT <5. percentila za bolesnikovu dob, simptomatska hipotenzija, hiperkalijemija, bubrežna disfunkcija), preporučuje se prilagodba istodobno primijenjenih lijekova, privremeno postupno smanjenje doze ili obustava primjene Neparvisa (vidjeti dio 4.4).



## Posebne populacije

### *Oštećenje bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oštećenjem bubrega.

Polu početne doze treba se razmotriti u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Budući da postoji vrlo ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dio 5.1), lijek Neparvis u tih bolesnika treba primjenjivati s oprezom te se preporučuje pola početne doze. U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od 40 kg do manje od 50 kg, preporučuje se početna doza od 0,8 mg/kg dvaput na dan. Nakon uvođenja lijeka dozu je potrebno povećavati prema preporučenoj titraciji doze svaka 2-4 tjedna.

Ne postoji iskustvo u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega te se primjena lijeka Neparvis u tih bolesnika ne preporučuje.

### *Oštećenje jetre*

Nije potrebno prilagođavanje doze kada se Neparvis primjenjuje u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (stupanj A prema Child-Pugh klasifikaciji).

Postoji ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stupanj B) ili s vrijednostima aspartat transaminaze (AST) / alanin transaminaze /ALT) dvostruko višim od gornje granice normale. Neparvis treba primjenjivati s oprezom u tih bolesnika te se preporučuje pola početne doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od 40 kg do manje od 50 kg, preporučuje se početna doza od 0,8 mg/kg dvaput na dan. Nakon uvođenja lijeka dozu je potrebno povećavati prema preporučenoj titraciji doze svaka 2-4 tjedna.

Neparvis je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, bilijarnom cirozom ili kolestazom (Child-Pugh stupanj C) (vidjeti dio 4.3).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Neparvis u djece u dobi ispod 1 godine nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

## Način primjene

Peroralna primjena.

Neparvis granule primjenjuju se otvaranjem kapsule i posipanjem sadržaja na malu količinu meke hrane (1 do 2 čajne žličice). Hrana s granulama mora se odmah konzumirati. Bolesnici mogu dobiti kapsule od 6 mg/6 mg (bijela kapica) ili od 15 mg/16 mg (žuta kapica) ili oboje da bi se postigle potrebne doze (vidjeti dio 6.6). Kapsule se ne smiju gutati. Prazne ovojnice moraju se odložiti nakon uporabe i ne smiju se gutati.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Istodobna primjena s ACE inhibitorima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Neparvis se ne smije primjenjivati do 36 sati nakon prekida terapije ACE inhibitorom.
- Angioedem u anamnezi povezan s prethodnom terapijom ACE inhibitorom ili ARB-om (vidjeti dio 4.4).
- Nasljedni ili idiopatski angioedem (vidjeti dio 4.4).
- Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže aliskiren u bolesnika sa šećernom bolesti ili u bolesnika s oštećenjem bubrega (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
- Teško oštećenje jetre, bilijarna ciroza i kolestaza (vidjeti dio 4.2).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

- Kombinacija sakubitril/valsartana s ACE inhibitorom kontraindicirana je zbog povećanog rizika od angioedema (vidjeti dio 4.3). Sakubitril/valsartan se ne smije započinjati do 36 sati nakon uzimanja zadnje doze terapije ACE inhibitorom. Ako se prekine liječenje sakubitril/valsartanom, terapija ACE inhibitorom ne smije se započinjati do 36 sati nakon zadnje doze sakubitril/valsartana (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).
- Kombinacija sakubitril/valsartana s direktnim inhibitorima renina kao što je aliskiren nije preporučljiva (vidjeti dio 4.5). Kombinacija sakubitril/valsartana s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolesti ili u bolesnika s oštećenjem bubrega (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).
- Neparvis sadrži valsartan i stoga se ne smije primjenjivati zajedno s drugim lijekom koji sadrži ARB (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

##### Hipotenzija

Liječenje se ne smije započeti dok SKT nije  $\geq 100$  mmHg za odrasle bolesnike ili  $\geq 5$ . percentila SKT-a za dob pedijatrijskog bolesnika. Bolesnici čiji je SKT ispod tih vrijednosti nisu bili ispitivani (vidjeti dio 5.1). Slučajevi simptomatske hipotenzije zabilježeni su u odraslih bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom tijekom kliničkih ispitivanja (vidjeti dio 4.8), osobito u bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina, bolesnika s bolesti bubrega i bolesnika s niskim SKT-om (<112 mmHg). Kada se započinje terapija ili tijekom titracije doze sakubitril/valsartana, potrebno je rutinski pratiti krvni tlak. Ako dođe do hipotenzije, preporučuje se privremeno postupno sniženje doze ili prekid primjene sakubitril/valsartana (vidjeti dio 4.2). Potrebno je razmotriti prilagođavanje doze diuretika, istodobno primjenjivanih antihipertenziva i liječenje drugih uzroka hipotenzije (npr. hipovolemije). Veća je vjerojatnost da će se pojaviti simptomatska hipotenzija u bolesnika sa smanjenim volumenom tekućine, npr. zbog liječenja diureticima, ograničenja unosa soli, proljeva ili povraćanja. Snižena razina natrija i/ili smanjeni volumen tekućine treba korigirati prije početka liječenja sakubitril/valsartanom, međutim, takve korektivne mjere potrebno je pažljivo odvagati u odnosu na rizik od propterećenja volumenom.

##### Oštećenje bubrega

Procjena bolesnika sa zatajivanjem srca uvijek treba uključivati procjenu bubrežne funkcije. Bolesnici s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega izloženi su većem riziku od razvoja hipotenzije (vidjeti dio 4.2). Postoji vrlo ograničeno iskustvo s bolesnicima s teškim oštećenjem bubrega (procijenjeni GFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) te bi ti bolesnici mogli biti izloženi najvećem riziku od hipotenzije (vidjeti dio 4.2). Ne postoji iskustvo u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega te se primjena sakubitril/valsartana u tih bolesnika ne preporučuje.

##### Pogoršanje bubrežne funkcije

Primjena sakubitril/valsartana može biti povezana sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Ovaj se rizik može dodatno povećati dehidracijom ili istodobnom primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAIDs) (vidjeti dio 4.5). Postupno sniženje doze treba razmotriti u bolesnika u kojih se razvije klinički značajno smanjenje bubrežne funkcije.

## Hiperkalijemija

Liječenje se ne smije započeti u odraslih bolesnika s razinom kalija u serumu  $>5,4$  mmol/l, niti u pedijatrijskih bolesnika s razinom  $>5,3$  mmol/l. Primjena sakubitril/valsartana može biti povezana s povećanim rizikom od hiperkalijemije, iako može doći i do hipokalijemije (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se praćenje kalija u serumu, osobito u bolesnika koji imaju rizične čimbenike kao što su oštećenje bubrega, šećerna bolest ili hipoadosteronizam ili koji su na prehrani s visokim udjelom kalija ili koji uzimaju mineralokortikoidne antagoniste (vidjeti dio 4.2). Ako se u bolesnika javi klinički značajna hiperkalijemija, preporučuje se prilagođavanje lijekova koji se istodobno primjenjuju, ili privremeno postupno sniženje doze ili trajni prekid primjene. Ako je razina kalija u serumu  $>5,4$  mmol/l, potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka Neparvis.

## Angioedem

Angioedem je zabilježen u bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom. Ako se pojavi angioedem, primjenu sakubitril/valsartana treba odmah prekinuti te pružiti odgovarajuću terapiju i praćenje dok se znakovi i simptomi u potpunosti i trajno ne povuku. Lijek se ne smije ponovno primijeniti. U slučajevima potvrđenog angioedema kada je oticanje ograničeno na lice i usta, stanje se općenito povuklo bez liječenja, iako su antihistaminici korisni u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan s edemom larinksa može biti smrtonosan. Ako je uključen jezik, glotis ili larinks, što može uzrokovati opstrukciju dišnih puteva, potrebno je odmah primijeniti odgovarajuću terapiju, npr. otopinu adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) i/ili mjere potrebne da bi se osigurao otvoreni dišni put.

Bolesnici s angioedemom u anamnezi nisu bili ispitivani. Budući da oni mogu biti izloženi povećanom riziku od angioedema, preporučuje se oprez ako se sakubitril/valsartan koristi u tih bolesnika. Sakubitril/valsartan je kontraindiciran u bolesnika s angioedemom u anamnezi koji je povezan s prethodnom terapijom ACE inhibitorom ili ARB-om ili u bolesnika s nasljednim ili idiopatskim angioedemom (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici crne rase imaju veću osjetljivost na razvoj angioedema (vidjeti dio 4.8).

## Bolesnici sa stenozom bubrežne arterije

Sakubitril/valsartan može povećati razine ureje u krvi i kreatinina u serumu u bolesnika s obostranom ili jednostranom stenozom bubrežne arterije. Potreban je oprez u bolesnika sa stenozom bubrežne arterije i preporučuje se praćenje bubrežne funkcije.

## Bolesnici sa stupnjem IV prema NYHA (Njujorško udruženje za srce) funkcionalnoj klasifikaciji

Potreban je oprez kada se započinje terapija sakubitril/valsartanom u bolesnika sa stupnjem IV prema NYHA funkcionalnoj klasifikaciji zbog ograničenog kliničkog iskustva u toj populaciji.

## B-tip natriuretskog peptida (BNP)

BNP nije odgovarajući biomarker zatajivanja srca u bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom zato što je supstrat neprilizina (vidjeti dio 5.1).

## Bolesnici s oštećenjem jetre

Postoji ograničeno kliničko iskustvo u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stupanj B) ili s AST/ALT vrijednostima višim od dvostruke vrijednosti gornje granice normalnog raspona. U tih bolesnika, izloženost može biti povećana i sigurnost nije utvrđena. Stoga se savjetuje oprez prilikom njegove primjene u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Sakubitril/valsartan je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, bilijarnom cirozom ili kolestazom (Child-Pugh stupanj C) (vidjeti dio 4.3).

## Psihijatrijski poremećaji

Psihijatrijski događaji kao što su halucinacije, paranoja i poremećaji spavanja, u kontekstu psihotičnih događaja, bili su povezani s primjenom sakubitril/valsartana. Ako bolesnik primijeti takve događaje, potrebno je razmotriti obustavu liječenja sakubitril/valsartanom.

## Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 97 mg/103 mg, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Interakcije koje rezultiraju kontraindikacijom

#### ACE inhibitori

Istodobna primjena sakubitril/valsartana s ACE inhibitorima je kontraindicirana, jer istodobna inhibicija neprilizina (NEP) i ACE-a može povećati rizik od angioedema. Primjena sakubitril/valsartana ne smije se započinjati do 36 sati nakon uzimanja zadnje doze terapije ACE inhibitorom. Terapija ACE inhibitorom ne smije se započinjati do 36 sati nakon zadnje doze sakubitril/valsartana (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

#### Aliskiren

Istodobna primjena sakubitril/valsartana i lijekova koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolesti ili u bolesnika s oštećenjem bubrega (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dio 4.3). Kombinacija sakubitril/valsartana i izravnih inhibitora renina kao što je aliskiren nije preporučena (vidjeti dio 4.4). Kombinacija sakubitril/valsartana s aliskirenom je potencijalno povezana s višom učestalošću nuspojava kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### Interakcije koje rezultiraju time da se ne preporučuje istodobna primjena

Sakubitril/valsartan sadrži valsartan pa se stoga ne smije primjenjivati zajedno s drugim lijekom koji sadrži ARB (vidjeti dio 4.4).

### Interakcije koje zahtijevaju mjere opreza

#### Supstrati OATP1B1 i OATP1B3, npr. statini

*In vitro* podaci upućuju na to da sakubitril inhibira OATP1B1 i OATP1B3 prijenosnike. Neparvis stoga može povećati sistemsku izloženost supstratima OATP1B1 i OATP1B3 kao što su statini. Istodobna primjena sakubitril/valsartana povećala je C<sub>max</sub> atorvastatina i njegovih metabolita za do 2 puta te AUC za do 1,3 puta. Potreban je oprez kada se sakubitril/valsartan primjenjuje istodobno sa statinima. Nije primijećena klinički značajna interakcija prilikom istodobne primjene simvastatina i lijeka Neparvis.

#### PDE5 inhibitori uključujući sildenafil

Dodavanje jednokratne doze sildenafilu sakubitril/valsartanu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s hipertenzijom bilo je povezano sa značajno većim smanjenjem krvnog tlaka u usporedbi s primjenom samog sakubitril/valsartana. Stoga je potreban oprez kada se započinje liječenje sildenafilom ili drugim PDE5 inhibitorom u bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom.

#### Kalij

Istodobna primjena diuretika koji štede kalij (triamteren, amilorid), mineralokortikoidnih antagonista (npr. spironolakton, eplerenon), nadomjestaka kalija, zamjena za sol koje sadrže kalij ili drugih tvari (kao što je heparin) može dovesti do povišenja kalija u serumu, te do povišenja serumskog kreatinina. Preporučuje se praćenje kalija u serumu ako se sakubitril/valsartan primjenjuje istodobno s tim tvarima (vidjeti dio 4.4).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2)  
U starijih bolesnika, bolesnika sa smanjenim volumenom tekućine (uključujući one na terapiji diureticima), ili bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, istodobna primjena sakubitril/valsartana i NSAID-a može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije kada se započinje ili modificira liječenje u bolesnika na sakubitril/valsartanu koji istodobno uzimaju NSAID-e (vidjeti dio 4.4).

#### Litij

Prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracija litija u serumu i toksičnost tijekom istodobne primjene litija s ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući sakubitril/valsartan. Stoga se ova kombinacija ne preporučuje. Ako se pokaže da je nužna primjena kombinacije, preporučuje se pažljivo praćenje razina litija u serumu. Ako se koristi i diuretik, rizik od toksičnosti litija može se dodatno povećati.

#### Furosemid

Istodobna primjena sakubitril/valsartana i furosemida nije imala učinka na farmakokinetiku sakubitril/valsartana, ali smanjila je  $C_{max}$  furosemida za 50% i AUC za 28%. Iako nije bilo relevantne promjene u volumenu urina, izlučivanje natrija putem urina smanjilo se u roku od 4 sata i 24 sata nakon istodobne primjene. Prosječna dnevna doza furosemida bila je nepromijenjena u odnosu na početnu do kraja ispitivanja PARADIGM-HF u bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom.

#### Nitrati, npr. nitroglicerina

Nije bilo interakcije između sakubitril/valsartana i intravenski primijenjenog nitroglicerina s obzirom na smanjenje krvnog tlaka. Istodobna primjena nitroglicerina i sakubitril/valsartana bila je povezana s terapijskom razlikom od 5 otkucaja u srčanoj frekvenciji u usporedbi s primjenom samog nitroglicerina. Sličan učinak na srčanu frekvenciju može se javiti kada se sakubitril/valsartan istodobno primjenjuje sa sublingualnim, oralnim ili transdermalnim nitratima. U principu, nije potrebno prilagođavanje doze.

#### OATP i MRP2 prijenosnici

Aktivni metaboliti sakubitriila (LBQ657) i valsartana su supstrati OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OAT3; valsartan je također supstrat MRP2. Stoga istodobna primjena sakubitril/valsartana s inhibitorima OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (npr. rifampicinom, ciklosporinom), OAT1 (npr. tenofovirom, cidofovirom) ili MRP2 (npr. ritonavirovom) može povećati sistemsku izloženost LBQ657 ili valsartanu. Potrebno je primijeniti odgovarajući oprez kod započinjanja ili završavanja istodobnog liječenja s takvim lijekovima.

#### Metformin

Istodobna primjena sakubitril/valsartana s metforminom smanjila je i  $C_{max}$  i AUC metformina za 23%. Klinička relevantnost tih nalaza nije poznata. Stoga je potrebno ocijeniti klinički status bolesnika kada se započinje terapija sakubitril/valsartanom u bolesnika koji primaju metformin.

#### Bez značajne interakcije

Nije bila uočena klinički značajna interakcija kada se sakubitril/valsartan primjenjivao istodobno s digoksinom, varfarinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom, omeprazolom, karvedilolom ili kombinacijom levonorgestrel/etinilestradiol.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Primjena sakubitril/valsartana se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće te je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

### Valsartan

Epidemiološki dokaz rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije zaključan, međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Dok nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku s ARB-ovima, slični rizici mogu postojati i za ovu skupinu lijekova. Ukoliko nastavak terapije ARB-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na zamjenska antihipertenzivna liječenja koja imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje ARB-om treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti zamjensku terapiju. Poznato je da izloženost terapiji ARB-ovima tijekom drugog i trećeg tromjesečja u ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, retardaciju okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju).

Ako je do izloženosti ARB-ovima došlo od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje. Dojenčad čije su majke uzimale ARB-ove treba pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti dio 4.3).

### Sakubitril

Ne postoje podaci o primjeni sakubitrila u trudnica. Ispitivanja u životinja su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

### Sakubitril/valsartan

Ne postoje podaci o primjeni sakubitril/valsartana u trudnica. Ispitivanja sakubitril/valsartana u životinja su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se sakubitril/valsartan u majčino mlijeko. Sastojci lijeka Neparvis, sakubitril i valsartan, izlučivali su se u mlijeko štakorica u laktaciji (vidjeti dio 5.3). Zbog potencijalnog rizika od nuspojava u dojene novorođenčadi/dojenčadi, lijek se ne preporučuje tijekom dojenja. Potrebno je odlučiti treba li se suzdržati od dojenja ili prekinuti primjenu lijeka Neparvis tijekom dojenja, uzimajući u obzir važnost sakubitril/valsartana za majku.

### Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku sakubitril/valsartana na ljudsku plodnost. Nije dokazano narušavanje plodnosti u ispitivanjima u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Sakubitril/valsartan malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod upravljanja vozilima ili rada sa strojevima treba uzeti u obzir da povremeno može doći do omaglice ili umora.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u odraslih tijekom liječenja sakubitril/valsartanom bile su hipotenzija (17,6%), hiperkalijemija (11,6%) i oštećenje bubrega (10,1%) (vidjeti dio 4.4). Angioedem je prijavljen u bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom (0,5%) (vidjeti opis odabranih nuspojava).

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave su poredane po klasifikaciji organskih sustava i zatim po učestalosti, pri čemu su najučestalije navedene prve, prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene redom od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 2 Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Kategorija učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Anemija	Često
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperkalijemija*	Vrlo često
	Hipokalijemija	Često
	Hipoglikemija	Često
	Hiponatrijemija	Manje često
Psihijatrijski poremećaji	Halucinacije**	Rijetko
	Poremećaji spavanja	Rijetko
	Paranoja	Vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica	Često
	Glavobolja	Često
	Sinkopa	Često
	Posturalna omaglica	Manje često
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica	Često
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija*	Vrlo često
	Ortostatska hipotenzija	Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Kašalj	Često
Poremećaji probavnog sustava	Proljev	Često
	Mučnina	Često
	Gastritis	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Manje često
	Osip	Manje često
	Angioedem*	Manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Oštećenje bubrega*	Vrlo često
	Zatajenje bubrega (zatajenje bubrega, akutno zatajenje bubrega)	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	Često
	Astenija	Često

\*Vidjeti opis odabranih nuspojava.

\*\*Uključujući slušne i vidne halucinacije

#### Opis odabranih nuspojava

##### Angioedem

Angioedem je prijavljen u bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom. U ispitivanju PARADIGM-HF, angioedem je bio zabilježen u 0,5% bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom, u usporedbi s 0,2% bolesnika liječenih enalaprilom. Viša incidencija angioedema bila je uočena u bolesnika crne rase liječenih sakubitril/valsartanom (2,4%) i enalaprilom (0,5%) (vidjeti dio 4.4).

##### Hiperkalijemija i kalij u serumu

U ispitivanju PARADIGM-HF, hiperkalijemija i koncentracije kalija u serumu >5.4 mmol/l bile su prijavljene u 11,6% i 19,7% bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom, odnosno u 14,0% i 21,1% bolesnika liječenih enalaprilom.

##### Krvni tlak

U ispitivanju PARADIGM-HF, hipotenzija i klinički značajan niski sistolički krvni tlak (<90 mmHg i smanjenje od početne vrijednosti >20 mmHg) bili su prijavljeni u 17,6% i 4,76% bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom, odnosno u 11,9% i 2,67% bolesnika liječenih enalaprilom.

### Oštećenje bubrega

U ispitivanju PARADIGM-HF, oštećenje bubrega je prijavljeno u 10,1% bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom te u 11,5% bolesnika liječenih enalaprilom.

### Pedijatrijska populacija

U ispitivanju PANORAMA-HF, sigurnost sakubitril/valsartana procjenjivala se u randomiziranom, aktivno kontroliranom, 52-tjednom ispitivanju u 375 pedijatrijskih bolesnika sa zatajivanjem srca (engl. *heart failure*, HF) u dobi od 1 mjeseca do <18 godina, u usporedbi s enalaprilom. Sigurnosni profil opažen u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca do <18 godina koji su primali terapiju sakubitril/valsartanom bio je sličan profilu opaženom u odraslih bolesnika. Sigurnosni podaci u bolesnika u dobi od 1 mjesec do <1 godine su ograničeni.

Dostupni su ograničeni sigurnosni podaci u pedijatrijskih bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre ili umjerenim do teškim oštećenjem bubrega.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju u ljudi. Jednokratna doza od 583 mg sakubitri/617 mg valsartana i višestruke doze od 437 mg sakubitri/463 mg valsartana (14 dana) bile su ispitivane u zdravih odraslih dobrovoljaca i dobro su se podnosile.

Hipotenzija je najvjerojatniji simptom predoziranja zbog učinaka sakubitril/valsartana na smanjenje krvnog tlaka. Potrebno je osigurati simptomatsko liječenje.

Nije vjerojatno da će se lijek ukloniti hemodijalizom zbog visokog stupnja vezanja za proteine (vidjeti dio 5.2).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; blokatori receptora angiotenzina II, ostale kombinacije, ATK oznaka: C09DX04

### Mehanizam djelovanja

Sakubitril/valsartan pokazuje mehanizam djelovanja inhibitora angiotenzinskog receptora i neprilizina tako što istodobno inhibira neprilizin (neutralna endopeptidaza; NEP) putem LBQ657, aktivnog metabolita prolijeka sakubitri/la, te blokira receptor angiotenzina II tip 1 (AT1) putem valsartana. Komplementarne kardiovaskularne koristi sakubitril/valsartana u bolesnika sa zatajivanjem srca pripisuju se povećanju količine peptida koje neprilizin razgrađuje, kao što su natriuretski peptidi (NP), pomoću LBQ657 i istodobnoj inhibiciji učinaka angiotenzina II od strane valsartana. NP-i ostvaruju svoje učinke aktiviranjem za membranu vezanih receptora sparenih s guanilil ciklazom, što rezultira povišenim koncentracijama drugog glasnika cikličkog guanozin monofosfata (cGMP), što bi moglo rezultirati vazodilatacijom, natriurezom i diurezom, povećanjem glomerularne filtracije i protoka krvi kroz bubrege, inhibicijom otpuštanja renina i aldosterona, smanjenjem simpatičke aktivnosti te antihipertrofičnim i antifibrotičkim učincima.



Valsartan inhibira štetne kardiovaskularne i renalne učinke angiotenzina II tako što selektivno blokira AT1 receptor te također inhibira otpuštanje aldosterona ovisno o angiotenzinu II. To sprječava održanu aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava koja bi rezultirala vazokonstrikcijom, zadržavanjem natrija i tekućine putem bubrega, aktivacijom staničnog rasta i proliferacije te naknadnim maladaptivnim kardiovaskularnim remodeliranjem.

### Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinci sakubitril/valsartana ocjenjivani su nakon primjene jednokratne i višekratnih doza u zdravih ispitanika i u bolesnika sa zatajivanjem srca, te su u skladu s istodobnom inhibicijom neprilizina i blokadom RAAS-a. U 7-dnevnom ispitivanju kontroliranom valsartanom u bolesnika sa sniženom ejekcijskom frakcijom (HFrEF), primjena sakubitril/valsartana rezultirala je početnim povećanjem natriureze, povećanjem koncentracije cGMP-a u mokraći te smanjenim razinama u plazmi srednje-regionalnog proatrijalnog natriuretskog peptida (MR-proANP) i N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP) u usporedbi s valsartanom. U 21-dnevnom ispitivanju u bolesnika s HFrEF-om, sakubitril/valsartan je značajno povećao ANP i cGMP u mokraći te cGMP u plazmi, a smanjio NT-proBNP, aldosteron i endotelin-1 u plazmi u usporedbi s početnim vrijednostima. AT1 receptor je također blokiran što je dokazano povećanom aktivnosti renina u plazmi i koncentracijama renina u plazmi. U ispitivanju PARADIGM-HF, sakubitril/valsartan je smanjio NT-proBNP u plazmi i povećao BNP u plazmi i cGMP u mokraći u usporedbi s enalaprilom. U ispitivanju PANORAMA-HF, smanjeni NT-proBNP bio je opažen u 4. i 12. tjednu za sakubitril/valsartan (40,2% i 49,8%) i enalapril (18,0% i 44,9%) u usporedbi s početnim vrijednostima. Razine NT-proBNP-a nastavile su se smanjivati za trajanja ispitivanja uz smanjenje od 65,1% za sakubitril/valsartan i 61,6% za enalapril u 52. tjednu u usporedbi s početnim vrijednostima. BNP nije prikladan biomarker zatajivanja srca u bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom zato što je BNP supstrat neprilizina (vidjeti dio 4.4). NT-proBNP nije supstrat neprilizina i stoga je prikladniji biomarker.

U temeljitom kliničkom ispitivanju QTc intervala u zdravih muških ispitanika, jednokratne doze sakubitril/valsartana od 194 mg sakubitrila/206 mg valsartana te 583 mg sakubitrila/617 mg valsartana nisu imale učinak na srčanu repolarizaciju.

Neprilizin je jedan od mnogih enzima uključenih u klirens amiloida- $\beta$  ( $A\beta$ ) iz mozga i cerebrospinalne tekućine. Primjena sakubitril/valsartana 194 mg sakubitrila/206 mg valsartana jedanput na dan tijekom dva tjedna u zdravih ispitanika bila je povezana s povećanjem  $A\beta$ 1-38 u cerebrospinalnoj tekućini u usporedbi s placebo; nije bilo promjena u koncentracijama  $A\beta$ 1-40 i 1-42 u cerebrospinalnoj tekućini. Klinička relevantnost ovog nalaza nije poznata (vidjeti dio 5.3).

## Klinička djelotvornost i sigurnost

Doze od 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg i 97 mg/103 mg se u nekim publikacijama nazivaju 50, 100 ili 200 mg.

### PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, ključno ispitivanje faze 3, je bilo multinacionalno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje u 8442 bolesnika u kojem se uspoređivao sakubitril/valsartan s enalaprilom, gdje su oba lijeka primjenjivana u odraslih bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca, NYHA klase II-IV i smanjenom ejekcijskom frakcijom (ejekcijska frakcija lijevog ventrikula [LVEF]  $\leq 40\%$ , kasnije izmijenjeno u  $\leq 35\%$ ) uz druge terapije za zatajivanje srca. Primarni kompozitni ishod obuhvatio je kardiovaskularnu (KV) smrt ili hospitalizaciju zbog zatajivanja srca. Bolesnici koji su imali SKT  $< 100$  mmHg, teško oštećenje bubrega (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i teško oštećenje jetre bili su isključeni kod probira i stoga nisu bili prospektivno ispitivani.

Prije sudjelovanja u ispitivanju bolesnici su bili dobro liječeni standardnom terapijom koja je uključivala ACE inhibitore/ARB-ove ( $> 99\%$ ), beta blokatore (94%), mineralokortikoidne antagoniste (58%) i diuretike (82%). Medijan trajanja praćenja bio je 27 mjeseci, a bolesnici su se liječili do 4,3 godine.

Bolesnici su trebali prekinuti postojeću terapiju ACE inhibitorom ili ARB-om te ući u uzastopno jednostruko slijepo ulazno razdoblje tijekom kojeg su primali terapiju enalaprilom 10 mg dvaput na dan, nakon čega je slijedilo jednostruko slijepo liječenje sakubitril/valsartanom 100 mg dvaput na dan, povećano na 200 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.8 za prekide tijekom tog razdoblja). Zatim su bili randomizirani u dvostruko slijepo razdoblje ispitivanja tijekom kojeg su primali ili sakubitril/valsartan 200 mg ili enalapril 10 mg dvaput na dan [sakubitril/valsartan (n=4209); enalapril (n=4233)].

Srednja dob ispitivane populacije bila je 64 godine, a 19% imalo je 75 godina ili više. Kod randomizacije je 70% bolesnika bilo NYHA klase II, 24% je bilo klase III, a 0,7% je bilo klase IV. Srednja LVEF bila je 29% i bilo je 963 (11,4%) bolesnika s početnom LVEF  $> 35\%$  i  $\leq 40\%$ .

U skupini koja je primala sakubitril/valsartan, 76% bolesnika ostalo je na ciljnoj dozi od 200 mg dvaput na dan na kraju ispitivanja (srednja dnevna doza od 375 mg). U skupini koja je primala enalapril, 75% bolesnika ostalo je na ciljnoj dozi od 10 mg dvaput na dan na kraju ispitivanja (srednja dnevna doza od 18,9 mg).

Sakubitril/valsartan je bio superioran u odnosu na enalapril, smanjujući rizik od kardiovaskularne smrti ili hospitalizacija zbog zatajivanja srca na 21,8% u usporedbi s 26,5% kod bolesnika liječenih enalaprilom. Apsolutna smanjenja rizika bila su 4,7% za kompozitni ishod KV smrti ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca, 3,1% samo za KV smrt te 2,8% samo za prvu hospitalizaciju zbog zatajivanja srca. Relativno smanjenje rizika iznosilo je 20% u odnosu na enalapril (vidjeti Tablicu 3). Ovaj je učinak bio uočen rano i održao se za vrijeme trajanja ispitivanja (vidjeti Sliku 1). Obje su komponente doprinijele smanjenju rizika. Iznenađujuća smrt predstavljala je 45% kardiovaskularnih smrti i bila je smanjena za 20% u bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom u usporedbi s bolesnicima liječenim enalaprilom (omjer hazarda [HR] 0,80, p=0,0082). Zatajivanje srca kao pumpe predstavljalo je 26% kardiovaskularnih smrti i bilo je smanjeno za 21% u bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom u usporedbi s bolesnicima liječenim enalaprilom (HR 0,79, p=0,0338).

Ovo smanjenje rizika bilo je dosljedno uočavano u podskupinama koje su uključivale: spol, dob, rasu, geografiju, NYHA klasu (II/III), ejekcijsku frakciju, bubrežnu funkciju, šećernu bolest ili hipertenziju u anamnezi, prijašnju terapiju za zatajivanje srca i fibrilaciju atrijsku.

Sakubitril/valsartan je poboljšao preživljenje uz značajno smanjenje smrtnosti od svih uzroka od 2,8% (sakubitril/valsartan, 17%, enalapril, 19,8%). Relativno smanjenje rizika bilo je 16% u usporedbi s enalaprilom (vidjeti Tablicu 3).

**Tablica 3** Učinak liječenja za primarni kompozitni ishod, njegove komponente i smrtnost od svih uzroka tijekom medijana praćenja od 27 mjeseci

	Sakubitril/ valsartan N=4187 <sup>#</sup> n (%)	Enalapril N=4212 <sup>#</sup> n (%)	Omjer hazarda (95% CI)	Relativno smanje- nje rizika	p-vrijedno- st ***
Primarni kompozitni ishod KV smrti i hospitalizacija zbog zatajivanja srca*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
<b>Pojedinačne komponente primarnog kompozitnog ishoda</b>					
KV smrt**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Prva hospitalizacija zbog zatajivanja srca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
<b>Sekundarni ishod</b>					
Smrtnost od svih uzroka	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

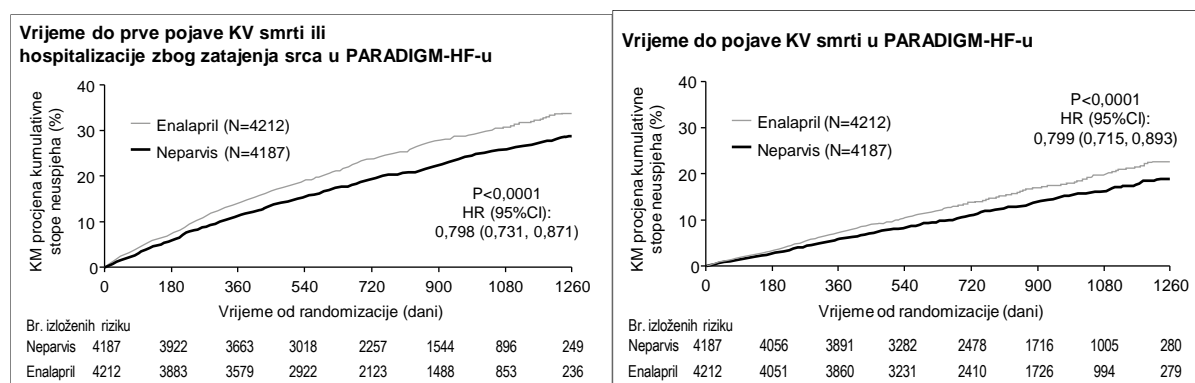
\*Primarni ishod bio je definiran kao vrijeme do prvog događaja KV smrti ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca.

\*\*KV smrt uključuje sve bolesnike koji su umrli do isključnog datuma bez obzira na prethodnu hospitalizaciju.

\*\*\*Jednostrana p-vrijednost

<sup>#</sup> Potpuni set za analizu

**Slika 1** Kaplan-Meierove krivulje za primarni kompozitni ishod i komponentu KV smrti



### TITRATION

TITRATION je bilo 12-tjedno ispitivanje sigurnosti i podnošljivosti u 538 bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca (NYHA klasa II–IV) i sistoličkom disfunkcijom (ejekcijska frakcija lijevog ventrikula  $\leq 35\%$ ) koji nisu nikada primali terapiju ACE inhibitorom ili ARB-om ili na različitim dozama ACE inhibitora ili ARB-a prije ulaska u ispitivanje. Bolesnici su primali početnu dozu sakubitril/valsartana od 50 mg dvaput na dan te bili titrirani na 100 mg dvaput na dan, zatim na ciljnu dozu od 200 mg dvaput na dan, s režimom doziranja od 3 tjedna ili od 6 tjedana.

Više je bolesnika koji nikada prije nisu primali terapiju ACE inhibitorom ili ARB-om ili koji su bili na terapiji niskom dozom (ekvivalentno <10 mg enalapрила/dan) moglo postići i održati dozu sakubitril/valsartana od 200 mg kada se doza titrirala prema većoj tijekom 6 tjedana (84,8%) u odnosu na 3 tjedna (73,6%). Ukupno je 76% bolesnika postiglo i održalo ciljnu dozu sakubitril/valsartana 200 mg dvaput na dan bez ikakvog prekida u doziranju ili postupno sniženje doze tijekom 12 tjedana.

## Pedijatrijska populacija

### PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, ispitivanje faze 3, bilo je multinacionalno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje u kojem su se uspoređivali sakubitril/valsartan i enalapril u 375 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca do <18 godina sa zatajivanjem srca zbog sistemske sistolične disfunkcije lijeve klijetke (LVEF  $\leq$ 45% ili frakcionalno skraćenje  $\leq$ 22,5%). Primarni cilj bio je utvrditi je li sakubitril/valsartan superioran u odnosu na enalapril u pedijatrijskih bolesnika s HF-om za vrijeme trajanja liječenja od 52 tjedna na temelju mjere ishoda u vidu globalnog ranga. Primarna mjera ishoda u vidu globalnog ranga izvedena je rangiranjem bolesnika (od najgoreg do najboljeg ishoda) na temelju kliničkih događaja kao što su smrt, uvođenje mehaničkog održavanja života, uvrštavanje na popis za hitnu transplantaciju srca, pogoršanje HF-a, mjere funkcionalnog kapaciteta (rezultati za NYHA/ROSS) i simptomi HF-a prema prijavama bolesnika (Ljestvica bolesnikovog općeg dojma, [PGIS, od engl. *Patient Global Impression Scale*]). Bolesnici sa sistemskom desnom klijetkom ili jednom klijetkom i bolesnici s restriktivnom ili hipertrofičnom kardiomiopatijom bili su isključeni iz ispitivanja. Ciljna doza održavanja sakubitril/valsartana bila je 2,3 mg/kg dvaput na dan u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca do <1 godine te 3,1 mg/kg dvaput na dan u bolesnika u dobi od 1 do <18 godina uz najveću dozu od 200 mg dvaput na dan. Ciljna doza održavanja enalapрила bila je 0,15 mg/kg dvaput na dan u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjeseca do <1 godine te 0,2 mg/kg dvaput na dan u bolesnika u dobi od 1 do <18 godina uz najveću dozu od 10 mg dvaput na dan.

U ispitivanju je 9 bolesnika bilo u dobi od 1 mjeseca do <1 godine, 61 bolesnik je bio u dobi od 1 godine do <2 godine, 85 bolesnika je bilo u dobi od 2 do <6 godina, a 220 bolesnika je bilo u dobi od 6 do <18 godina. Na početku je 15,7% bolesnika bilo NYHA/ROSS klase I, 69,3% bilo je klase II, 14,4% bilo je klase III, a 0,5% bilo je klase IV. Srednja vrijednost LVEF-a bila je 32%. Najčešći osnovni uzroci zatajivanja srca bili su povezani s kardiomiopatijom (63,5%). Prije sudjelovanja u ispitivanju bolesnici su se najčešće liječili ACE inhibitorima/ARB-ovima (93%), beta-blokatorima (70%), antagonistima aldosterona (70%) i diureticima (84%).

Omjer izgleda prema Mann-Whitney-u za primarnu mjeru ishoda u vidu globalnog ranga bio je 0,907 (95% CI 0,72; 1,14), numerički u korist sakubitril/valsartana (vidjeti Tablicu 4). Sakubitril/valsartan i enalapril pokazali su usporediva klinički relevantna poboljšanja sekundarnih mjera ishoda u vidu promjene NYHA/ROSS klase i rezultata za PGIS u odnosu na početne. U 52. su tjednu promjene NYHA/ROSS funkcionalne klase u odnosu na početnu bile sljedeće: poboljšana u 37,7% odnosno 34,0%; nepromijenjena u 50,6% odnosno 56,6%; pogoršana u 11,7% odnosno 9,4% bolesnika za sakubitril/valsartan odnosno enalapril. Slično tome, promjene rezultata za PGIS u odnosu na početni bile su: poboljšani u 35,5% odnosno 34,8%; nepromijenjeni u 48,0% odnosno 47,5%; pogoršani u 16,5% odnosno 17,7% bolesnika za sakubitril/valsartan odnosno enalapril. NT-proBNP je bio znatno smanjen u odnosu na početni u obje terapijske skupine. Razmjer smanjenja NT-proBNP-a s Neparvisom bio je sličan razmjeru opaženom u odraslih bolesnika sa zatajivanjem srca u ispitivanju PARADIGM-HF. Budući da je sakubitril/valsartan poboljšao ishode i smanjio NT-proBNP u ispitivanju PARADIGM-HF, smanjeni NT-proBNP uz simptomatska i funkcionalna poboljšanja u odnosu na početak opažena u ispitivanju PANORAMA-HF smatrala su se razumnom osnovom za donošenje zaključka o kliničkim koristima u pedijatrijskih bolesnika sa zatajivanjem srca. Bilo je premalo bolesnika mlađih od 1 godine da bi se mogla ocijeniti djelotvornost sakubitril/valsartana u toj dobnoj skupini.

**Tablica 4 Učinak liječenja na primarnu mjeru ishoda u vidu globalnog ranga u ispitivanju PANORAMA-HF**

	<b>Sakubitril/valsartan N=187</b>	<b>Enalapril N=188</b>	<b>Učinak liječenja</b>
<b>Primarna mjera ishoda u vidu globalnog ranga</b>	Vjerojatnost povoljnog ishoda (%)*	Vjerojatnost povoljnog ishoda (%)*	Izgledi** (95% CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

\*% vjerojatnosti povoljnog ishoda ili Mann-Whitney-u vjerojatnost (MWP) za primijenjeno liječenje procijenjeno je na temelju postotka dobitaka parovnih usporedba globalnog ranga između bolesnika liječenih sakubitril/valsartanom naspram bolesnika liječenih enalaprilom (svaki viši rezultat računa se kao jedan dobitak, a svaki jednaki rezultat računa se kao pola dobitka).

\*\*Omjer izgleda prema Mann-Whitney-u izračunat je kao procijenjeni MWP za enalapril podijeljen s procijenjenim MWP za sakubitril/valsartan, pri čemu su izgledi <1 bili u korist sakubitril/valsartana, a >1 u korist enalapila.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Valsartan sadržan u sakubitril/valsartanu više je bioraspoloživ nego valsartan u drugim formulacijama tableta koje se nalaze na tržištu; 26 mg, 51 mg i 103 mg valsartana u sakubitril/valsartanu ekvivalentno je 40 mg, 80 mg, odnosno 160 mg valsartana u drugim formulacijama tableta na tržištu.

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika sakubitril/valsartana ocjenjivala se u pedijatrijskih bolesnika sa zatajivanjem srca u dobi od 1 mjesec do <1 godine te od 1 godine do <18 godina i ukazala je da je farmakokinetički profil sakubitril/valsartana u pedijatrijskih i odraslih bolesnika sličan.

### Odrasla populacija

#### Apsorpcija

Nakon oralne primjene, sakubitril/valsartan se disocira u valsartan i prolijek sakubitril. Sakubitril se dalje metabolizira u aktivni metabolit LBQ657. Oni postižu vršne koncentracije u plazmi za 2 sata, 1 sat, odnosno 2 sata. Procjenjuje se da je apsolutna bioraspoloživost nakon peroralne primjene sakubitrila i valsartana više od 60%, odnosno 23%.

Nakon doziranja sakubitril/valsartana dvaput na dan, razine sakubitrila, LBQ657 i valsartana u stanju dinamičke ravnoteže postižu se za tri dana. U stanju dinamičke ravnoteže, sakubitril i valsartan ne akumuliraju se značajno, dok se LBQ657 akumulira 1,6 puta. Primjena s hranom nema klinički značajan utjecaj na sistemske izloženosti sakubitrila, LBQ657 i valsartana. Sakubitril/valsartan se može primjenjivati uz hranu ili bez nje.

#### Distribucija

Sakubitril, LBQ657 i valsartan se u velikoj mjeri vežu za proteine u plazmi (94-97%). Na temelju usporedbe izloženosti plazme i cerebrospinalne tekućine, LBQ657 prelazi krvno-moždanu barijeru u ograničenoj mjeri (0,28%). Prosječni prividni volumen distribucije valsartana i sakubitrila bio je 75 litara odnosno 103 litre.

### Biotransformacija

Sakubitril lako prelazi u LBQ657 pomoću karboksilesteraza 1b i 1c; LBQ657 se dalje ne metabolizira u značajnom opsegu. Valsartan se minimalno metabolizira, budući da se samo oko 20% doze vraća u obliku metabolita. Utvrđen je hidroksilni metabolit valsartana u plazmi pri niskim koncentracijama (<10%).

Budući da je metabolizam sakubitrila i valsartana posredovan CYP450 enzimima minimalan, ne očekuje se da će istodobna primjena lijekova koji utječu na CYP450 enzime utjecati na farmakokinetiku.

*In vitro* metabolička ispitivanja ukazuju na to da je potencijal za interakcije s lijekovima na temelju CYP450 nizak, budući da je metabolizam sakubitril/valsartana putem CYP450 enzima ograničen. Sakubitril/valsartan ne inducira niti inhibira CYP450 enzime.

### Eliminacija

Nakon peroralne primjene, 52-68% sakubitrila (prvenstveno kao LBQ657) i ~13% valsartana i njegovih metabolita izlučuje se mokraćom; 37-48% sakubitrila (prvenstveno kao LBQ657) i 86% valsartana i njegovih metabolita izlučuje se stolicom.

Sakubitril, LBQ657 i valsartan eliminiraju se iz plazme sa srednjim vremenom polueliminacije ( $T_{1/2}$ ) od otprilike 1,43 sata, 11,48 sati, odnosno 9,90 sati.

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika sakubitrila, LBQ657 i valsartana bila je otprilike linearna u rasponu doza sakubitril/valsartana od 24 mg sakubitrila/26 mg valsartana do 97 mg sakubitrila/103 mg valsartana.

### Posebne populacije

#### Oštećenje bubrega

Uočena je korelacija između bubrežne funkcije i sistemske izloženosti LBQ657 u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrega. Izloženost LBQ657 u bolesnika s umjerenim ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) i teškim oštećenjem bubrega ( $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) bila je 1,4-puta odnosno 2,2-puta viša u usporedbi s bolesnicima s blagim oštećenjem bubrega ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) koji su bili najveća skupina bolesnika uključena u PARADIGM-HF. Nisu provedena ispitivanja u bolesnika koji su na dijalizi. Međutim, LBQ657 i valsartan u velikoj se mjeri vežu za protein u plazmi i stoga je malo vjerojatno da će se ukloniti dijalizom.

#### Oštećenje jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, izloženosti sakubitrilu povećale su se za 1,5, odnosno 3,4 puta, LBQ657 za 1,5, odnosno 1,9 puta, a valsartanu za 1,2, odnosno 2,1 puta, u usporedbi s odgovarajućim zdravim ispitanicima. Međutim, u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre izloženosti slobodnih koncentracija LBQ657 povećale su se za 1,47 odnosno 3,08 puta, a izloženosti slobodnih koncentracija valsartana povećale su se za 1,09 odnosno 2,20 puta, u usporedbi s odgovarajućim zdravim ispitanicima. Sakubitril/valsartan nije bio ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, bilijarnom cirozom ili kolestazom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### Učinak spola

Farmakokinetika sakubitril/valsartana (sakubitrila, LBQ657 i valsartana) slična je između muških i ženskih ispitanika.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci (uključujući ispitivanja s komponentama sakubitriplom i valsartanom i/ili sakubitril/valsartanom) ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i plodnosti.

#### Plodnost, reprodukcija i razvoj

Liječenje sakubitril/valsartanom tijekom organogeneze rezultiralo je povećanom embriofetalnom smrtnosti u štakora pri dozama  $\geq 49$  mg sakubitrila/51 mg valsartana/kg/dan ( $\leq 0,72$  puta najveće preporučene doze za ljude [engl. *maximum recommended human dose*, MRHD] na temelju AUC-a) i u zečeva pri dozama  $\geq 4,9$  mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan (2 odnosno 0,03 puta MRHD-a na temelju AUC-a valsartana, odnosno LBQ657). On je teratogen na temelju niske incidencije fetalne hidrocefalije, povezano s toksičnim dozama za majku, što je bilo uočeno u zečeva uz dozu sakubitril/valsartana  $\geq 4,9$  mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan. Kardiovaskularne abnormalnosti (uglavnom kardiomegalija) uočene su u fetusa zečeva pri dozama koje nisu toksične za majku (1,46 mg sakubitrila/1,54 mg valsartana/kg/dan). Blago povećanje dviju varijacija fetusnog skeleta (deformirana sternebra, dvostrana osifikacija sternebre) bilo je uočeno u zečeva pri dozi sakubitril/valsartana od 4,9 mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan. Štetni embriofetalni učinci sakubitril/valsartana pripisuju se antagonističkoj aktivnosti prema angiotenzinskom receptoru (vidjeti dio 4.6).

Liječenje sakubitriplom tijekom organogeneze rezultiralo je embriofetalnom smrtnošću i embriofetalnom toksičnošću (smanjena fetalna tjelesna težina i malformacije skeleta) u zečeva pri dozama povezanim s maternalnom toksičnošću (500 mg/kg/dan; 5,7 puta MRHD-a na temelju AUC-a LBQ657). Blago generalizirana odgoda osifikacije bila je uočena u dozama  $> 50$  mg/kg/dan. Taj nalaz se ne smatra štetnim. Nisu uočeni dokazi embriofetalne toksičnosti ili teratogenosti u štakora liječenih sakubitriplom. Embriofetalna razina bez opaženih štetnih učinaka (NOAEL) za sakubitril bila je najmanje 750 mg/kg/dan u štakora i 200 mg/kg/dan u zečeva (2,2 puta MRHD-a na temelju AUC-a LBQ657).

Ispitivanja prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora provedena sa sakubitriplom u visokim dozama do 750 mg/kg/dan (2,2 puta MRHD-a na temelju AUC-a) i valsartanom u dozama do 600 mg/kg/dan (0,86 puta MRHD-a na temelju AUC-a) ukazuju na to da liječenje sakubitril/valsartanom tijekom organogeneze, gestacije i laktacije može utjecati na razvoj i preživljenje mladunčadi.

#### Ostali neklinički nalazi

##### Sakubitril/valsartan

Učinci sakubitril/valsartana na koncentracije amiloida- $\beta$  u cerebrospinalnoj tekućini i moždanom tkivu ocijenjeni su u mladih (2-4 godine starosti) cynomolgus majmuna liječenih sakubitril/valsartanom (24 mg sakubitrila/26 mg valsartana/kg/dan) tijekom dva tjedna. U ovom ispitivanju klirens  $A\beta$ -a u cerebrospinalnoj tekućini u cynomolgus majmuna bio je smanjen, povećavajući razine  $A\beta$ 1-40, 1-42 i 1-38 u cerebrospinalnoj tekućini; nije bilo odgovarajućeg povećanja razina  $A\beta$ -a u mozgu. Povećanja  $A\beta$ 1-40 i 1-42 u cerebrospinalnoj tekućini nisu bila uočena u dvotjednom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima (vidjeti dio 5.1). Uz to, u toksikološkom ispitivanju u cynomolgus majmuna liječenih sakubitril/valsartanom u dozi od 146 mg sakubitrila/154 mg valsartana/kg/dan tijekom 39 tjedana, nije bilo dokaza prisutnosti amiloidnih plakova u mozgu. Amiloidni sadržaj nije, međutim, bio kvantitativno mjeren u ovom ispitivanju.

### Sakubitril

U juvenilnih štakora liječenih sakubitrilom (postnatalni dani od 7. do 70.), došlo je do smanjenja razvoja koštane mase i produljenja kosti povezanih s dobi uz otprilike dvostruku AUC izloženost aktivnom metabolitu sakubitrila, LBQ657, na temelju pedijatrijske kliničke doze sakubitril/valsartana od 3,1 mg/kg dvaput na dan. Mehanizam tih nalaza u juvenilnih štakora pa time i relevantnost za ljudsku pedijatrijsku populaciju nisu poznati. Ispitivanje u odraslih štakora pokazalo je samo minimalan prolazan inhibicijni učinak na mineralnu gustoću kostiju, ali ne na bilo koje druge parametre relevantne za rast kostiju, što ukazuje da nema relevantnog učinka sakubitrila na kosti u populacijama odraslih bolesnika pod normalnim uvjetima. Međutim, blaga prolazna interferencija sakubitrila s ranom fazom zacjeljivanja prijeloma u odraslih ne može se isključiti. Klinički podaci u pedijatrijskih bolesnika (ispitivanje PANORAMA-HF) nisu pokazali dokaze da sakubitril/valsartan utječe na tjelesnu težinu, visinu, opseg glave i stopu prijeloma. Gustoća kostiju nije bila mjerena u ispitivanju. Međutim, dugoročni pedijatrijski podaci o rastu (kostiju) i stopama prijeloma nisu dostupni.

### Valsartan

U juvenilnih štakora liječenih valsartanom (postnatalni dani od 7. do 70.), doze već od 1 mg/kg/dan proizvele su trajne ireverzibilne promjene na bubrezima koje su odgovarale tubularnoj nefropatiji (ponekad popraćene nekrozom tubularnog epitela) i dilataciju zdjelice. Te promjene na bubrezima predstavljaju očekivani pretjerani farmakološki učinak inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatora angiotenzina II tipa 1; takvi se učinci uočavaju ako se štakori liječe tijekom prvih 13 dana života. Ovo se razdoblje podudara s 36 tjedana gestacije u ljudi, koje bi se povremeno moglo produžiti do 44 tjedna nakon začeća u ljudi. Funkcionalno sazrijevanje bubrega proces je koji se odvija tijekom prve godine života u ljudi. Posljedično tomu ne može se isključiti klinička relevantnost u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 1 godine, dok pretklinički podaci ne ukazuju na sigurnosni problem za pedijatrijske bolesnike starije od 1 godine.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra granule

Celuloza, mikrokristalična  
Hidroksiipropilceluloza  
Magnezijev stearat  
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
Talk

#### Film ovojnica

Kopoli(butadien/metakrilat), lužnati  
Talk  
Stearatna kiselina  
Natrijev laurilsulfat

#### Ovojnica kapsule

#### Neparvis 6 mg/6 mg granule u kapsulama za otvaranje

Hipromeloza  
Titanijev dioksid (E171)



### Neparvis 15 mg/16 mg granule u kapsulama za otvaranje

Hipromeloza

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, žuti (E172)

### Tinta za označavanje

Šelak

Propilenglikol

Željezov oksid, crveni (E172)

Amonijak, koncentrirana otopina

Kalijev hidroksid

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PA/Alu/PVC blisteri.

### Neparvis 6 mg/6 mg granule u kapsulama za otvaranje

Veličina pakiranja: 60 kapsula

### Neparvis 15 mg/16 mg granule u kapsulama za otvaranje

Veličina pakiranja: 60 kapsula

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### Uporaba u pedijatrijskoj populaciji

Bolesnike i njegovatelje potrebno je uputiti da otvore kapsulu (kapsule) pažljivo kako bi izbjegli prosipanje ili raspršivanje sadržaja kapsule u zrak. Preporučuje se držati kapsulu uspravno s obojenom kapicom prema gore te odignuti kapicu s tijela kapsule.

Sadržaj kapsule mora se posuti na 1 do 2 čajne žličice meke hrane u maloj posudi.

Hrana s granulama mora se odmah konzumirati.

Prazne ovojnice kapsule moraju se odmah odbaciti.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Neparvis 6 mg/6 mg granule u kapsulama za otvaranje

EU/1/16/1103/018

Neparvis 15 mg/16 mg granule u kapsulama za otvaranje

EU/1/16/1103/019

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26. svibnja 2016.

Datum posljednje obnove odobrenja: 11. veljače 2021.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

### Filmom obložene tablete

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenija

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Njemačka

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

### Granule u kapsulama za otvaranje

Lek farmacevtska družba d.d.  
Verovskova Ulica 57  
1526 Ljubljana  
Slovenija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenija

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Njemačka

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Neparvis 24 mg/26 mg filmom obložene tablete  
sakubitril/valsartan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta od 24 mg/26 mg sadrži 24,3 mg sakubitrila i 25,7 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrila i valsartana).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta  
20 filmom obloženih tableta  
28 filmom obloženih tableta  
56 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP



**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1103/001	28 filmom obloženih tableta
EU/1/16/1103/008	14 filmom obloženih tableta
EU/1/16/1103/009	20 filmom obloženih tableta
EU/1/16/1103/010	56 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Neparvis 24 mg/26 mg filmom obložene tablete, prihvaćen skraćeni format ako je potrebno iz tehničkih razloga

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Neparvis 24 mg/26 mg filmom obložene tablete  
sakubitril/valsartan

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta od 24 mg/26 mg sadrži 24,3 mg sakubitriila i 25,7 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitriila i valsartana).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 196 (7 pakiranja od 28) filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1103/017      196 filmom obloženih tableta (7 pakiranja od 28 tableta)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Neparvis 24 mg/26 mg filmom obložene tablete, prihvaćen skraćeni format ako je potrebno iz  
tehničkih razloga

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Neparvis 24 mg/26 mg filmom obložene tablete  
sakubitril/valsartan

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta od 24 mg/26 mg sadrži 24,3 mg sakubitrila i 25,7 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrila i valsartana).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1103/017      196 filmom obloženih tableta (7 pakiranja od 28 tableta)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Neparvis 24 mg/26 mg filmom obložene tablete, prihvaćen skraćeni format ako je potrebno iz  
tehničkih razloga

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Neparvis 24 mg/26 mg tablete  
sakubitril/valsartan

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Neparvis 49 mg/51 mg filmom obložene tablete  
sakubitril/valsartan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta od 49 mg/51 mg sadrži 48,6 mg sakubitriila i 51,4 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitriila i valsartana).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta  
20 filmom obloženih tableta  
28 filmom obloženih tableta  
56 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1103/002	28 filmom obloženih tableta
EU/1/16/1103/003	56 filmom obloženih tableta
EU/1/16/1103/011	14 filmom obloženih tableta
EU/1/16/1103/012	20 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Neparvis 49 mg/51 mg filmom obložene tablete, prihvaćen skraćeni format ako je potrebno iz tehničkih razloga

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Neparvis 49 mg/51 mg filmom obložene tablete  
sakubitril/valsartan

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta od 49 mg/51 mg sadrži 48,6 mg sakubitrila i 51,4 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrila i valsartana).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

Višestruko pakiranje: 196 (7 pakiranja od 28) filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1103/004	168 filmom obloženih tableta (3 pakiranja od 56 tableta)
EU/1/16/1103/013	196 filmom obloženih tableta (7 pakiranja od 28 tableta)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Neparvis 49 mg/51 mg filmom obložene tablete, prihvaćen skraćeni format ako je potrebno iz tehničkih razloga

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Neparvis 49 mg/51 mg filmom obložene tablete  
sakubitril/valsartan

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta od 49 mg/51 mg sadrži 48,6 mg sakubitriila i 51,4 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitriila i valsartana).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.  
56 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1103/004	168 filmom obloženih tableta (3 pakiranja od 56 tableta)
EU/1/16/1103/013	196 filmom obloženih tableta (7 pakiranja od 28 tableta)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Neparvis 49 mg/51 mg filmom obložene tablete, prihvaćen skraćeni format ako je potrebno iz tehničkih razloga

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Neparvis 49 mg/51 mg tablete  
sakubitril/valsartan

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Neparvis 97 mg/103 mg filmom obložene tablete  
sakubitril/valsartan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta od 97 mg/103 mg sadrži 97,2 mg sakubitriila i 102,8 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitriila i valsartana).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta  
20 filmom obloženih tableta  
28 filmom obloženih tableta  
56 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1103/005	28 filmom obloženih tableta
EU/1/16/1103/006	56 filmom obloženih tableta
EU/1/16/1103/014	14 filmom obloženih tableta
EU/1/16/1103/015	20 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Neparvis 97 mg/103 mg filmom obložene tablete, prihvaćen skraćeni format ako je potrebno iz tehničkih razloga

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Neparvis 97 mg/103 mg filmom obložene tablete  
sakubitril/valsartan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta od 97 mg/103 mg sadrži 97,2 mg sakubitrila i 102,8 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrila i valsartana).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta

Višestruko pakiranje: 196 (7 pakiranja od 28) filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1103/007	168 filmom obloženih tableta (3 pakiranja od 56 tableta)
EU/1/16/1103/016	196 filmom obloženih tableta (7 pakiranja od 28 tableta)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Neparvis 97 mg/103 mg filmom obložene tablete, prihvaćen skraćeni format ako je potrebno iz tehničkih razloga

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Neparvis 97 mg/103 mg filmom obložene tablete  
sakubitril/valsartan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta od 97 mg/103 mg sadrži 97,2 mg sakubitrila i 102,8 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrila i valsartana).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.  
56 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za pojedinačnu prodaju.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1103/007	168 filmom obloženih tableta (3 pakiranja od 56 tableta)
EU/1/16/1103/016	196 filmom obloženih tableta (7 pakiranja od 28 tableta)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Neparvis 97 mg/103 mg filmom obložene tablete, prihvaćen skraćeni format ako je potrebno iz tehničkih razloga

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Neparvis 97 mg/103 mg tablete  
sakubitril/valsartan

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Nepravis 6 mg/6 mg granule u kapsulama za otvaranje  
sakubitril/valsartan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 4 granule, što odgovara 6,1 mg sakubitrila i 6,4 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrila i valsartana).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Granule u kapsulama za otvaranje

60 kapsula od kojih svaka sadrži 4 granule

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Otvorite kapsulu i pospite granule na hranu.  
Ne gutati kapsule.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1103/018      60 kapsula od kojih svaka sadrži 4 granule

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nepravis 6 mg/6 mg granule

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Nepravis 6 mg/6 mg granule u kapsuli  
sakubitril/valsartan

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Ne gutati kapsule.

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Nepravis 15 mg/16 mg granule u kapsulama za otvaranje  
sakubitril/valsartan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 10 granula, što odgovara 15,18 mg sakubitrila i 16,07 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrila i valsartana).

**3. POPIS POMOĆNI TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule u kapsulama za otvaranje

60 kapsula od kojih svaka sadrži 10 granula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Otvorite kapsulu i pospite granule na hranu.  
Ne gutati kapsule.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1103/019      60 kapsula od koji svaka sadrži 10 granula

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nepravis 15 mg/16 mg granule

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Nepravis 15 mg/16 mg granule u kapsuli  
sakubitril/valsartan

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Ne gutati kapsule.

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**Neparvis 24 mg/26 mg filmom obložene tablete**  
**Neparvis 49 mg/51 mg filmom obložene tablete**  
**Neparvis 97 mg/103 mg filmom obložene tablete**  
sakubitril/valsartan

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Neparvis i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Neparvis
3. Kako uzimati Neparvis
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Neparvis
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Neparvis i za što se koristi

Neparvis je lijek za srce koji sadrži inhibitor angiotenzinskog receptora i neprilizina. Sastoji se od dvije djelatne tvari, sakubitрила i valsartana.

Neparvis se koristi za liječenje jedne vrste dugotrajnog zatajivanja srca u odraslih, djece i adolescenata (u dobi od jedne godine i starijih).

Ova vrsta zatajivanja srca nastaje kada je srce slabo i ne može pumpati dovoljno krvi u pluća i ostatak tijela. Najčešći simptomi zatajivanja srca su nedostatak zraka, umor, zamor i oticanje gležnjeva.

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Neparvis

### Nemojte uzimati Neparvis:

- ako ste alergični na sakubitril, valsartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako uzimate drugu vrstu lijeka koji se zove inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitor) (primjerice enalapril, lizinopril ili ramipril) koji se koristi za liječenje visokog krvnog tlaka ili zatajivanja srca. Ako uzimate ACE inhibitor, pričekajte 36 sati nakon uzimanja posljednje doze prije nego počnete uzimati Neparvis (pogledajte „Drugi lijekovi i Neparvis“).
- ako ste ikada imali reakciju koja se zove angioedem (brzo oticanje ispod kože u područjima kao što je lice, grlo, ruke i noge koje može biti opasno po život ako otekline grla blokira dišne putove) kada ste uzimali ACE inhibitor ili blokator angiotenzinskog receptora (ARB) (kao što su valsartan, telmisartan ili irbesartan).
- ako imate povijest angioedema koji je nasljedan ili za koji je uzrok nepoznat (idiopatski).
- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i pri tome se liječite lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren (pogledajte „Drugi lijekovi i Neparvis“).
- ako imate tešku bolest jetre
- ako ste trudni više od 3 mjeseca (pogledajte „Trudnoća i dojenje“).

**Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas, nemojte uzeti Neparvis i obratite se svom liječniku.**

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Neparvis

- ako se liječite blokatorom angiotenzinskog receptora (ARB) ili aliskirenom (pogledajte „Nemojte uzimati Neparvis“).
- ako ste ikada imali angioedem (pogledajte „Nemojte uzimati Neparvis“ i dio 4 „Moguće nuspojave“).
- ako imate nizak krvni tlak ili uzimate bilo koji drugi lijek koji snižava krvni tlak (na primjer, lijek koji povećava proizvodnju urina (diuretik)) ili ako patite od povraćanja ili proljeva, posebno ako imate 65 godina ili više, ili ako imate bolest bubrega i niski krvni tlak.
- ako imate bolest bubrega.
- ako ste dehidrirani.
- ako imate suženu bubrežnu arteriju.
- ako imate bolest jetre.
- ako primijetite halucinacije, paranoju ili promjene u spavanju tijekom uzimanja Neparvisa.
- ako imate hiperkalijemiju (visoka razina kalija u krvi).
- ako patite od zatajivanja srca IV. stupnja prema NYHA (engl. New York Heart Association) klasifikaciji (nemogućnost nastavka tjelesne aktivnosti bez nelagode, a može imati simptome čak i kad se odmara).

**Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije uzimanja lijeka Neparvis.**

Vaš liječnik Vam može provjeriti količinu kalija i natrija u krvi u redovitim intervalima tijekom liječenja lijekom Neparvis. Osim toga, Vaš liječnik može provjeriti Vaš krvni tlak na početku liječenja i kada se doze povećavaju.

### Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci mlađoj od 1 godine zato što nije bio ispitivan u ovoj dobnoj skupini. Za djecu u dobi od 1 i više godina tjelesne težine ispod 40 kg ovaj lijek će se davati u obliku granula (umjesto tableta).

## **Drugi lijekovi i Neparvis**

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Možda će trebati promijeniti dozu, poduzeti druge mjere opreza, ili čak prestati uzimati jedan od lijekova. To je osobito važno za sljedeće lijekove:

- ACE inhibitori. Ne uzimajte Neparvis s ACE inhibitorima. Ako uzimate ACE inhibitor, pričekajte 36 sati nakon uzimanja posljednje doze ACE inhibitora prije nego počnete uzimati Neparvis (pogledajte „Uzimanje drugih lijekova“). Ako prestanete uzimati Neparvis, pričekajte 36 sati nakon uzimanja posljednje doze lijeka Neparvis prije nego počnete uzimati ACE inhibitor (pogledajte „Uzimanje drugih lijekova“).
- ostali lijekovi koji se koriste za liječenje zatajivanja srca ili za sniženje krvnog tlaka, kao što je blokator angiotenzinskog receptora ili aliskiren (pogledajte „Nemojte uzimati Neparvis“).
- neki lijekovi poznati kao statini koji se koriste za snižavanje visokih razina kolesterola (na primjer atorvastatin).
- sildenafil, tadalafil, vardenafil ili avanafil, lijekovi koji se koriste za liječenje erektilne disfunkcije ili plućne hipertenzije.
- lijekovi koji povećavaju količinu kalija u krvi. Oni uključuju dodatke kalija, nadomjestke soli koji sadrže kalij, lijekove koji štede kalij i heparin.
- vrsta analgetika koji se zovu nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) ili selektivni inhibitori ciklooksigenaze-2 (Cox-2). Ako uzimate neki od njih, liječnik će Vam možda htjeti provjeriti bubrežnu funkciju kada se započinje ili prilagođava liječenje (pogledajte „Upozorenja i mjere opreza“).
- litij, lijek koji se koristi za liječenje nekih vrsta psihijatrijskih bolesti.
- furosemid, lijek koji pripada vrsti koja se naziva diureticima, koji se koriste za povećanje količine mokraće koju proizvodite.
- nitroglicerol, lijek koji se koristi za liječenje angine pektoris.
- neke vrste antibiotika (skupina rifamicina), ciklosporin (koristi se za sprječavanje odbacivanja presađenih organa) ili antivirusnih lijekova poput ritonavira (koristi se za liječenje HIV-a/AIDS-a).
- metformin, lijek koji se koristi za liječenje šećerne bolesti.

**Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije uzimanja lijeka Neparvis.**

## **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### Trudnoća

Morate obavijestiti svog liječnika ako mislite da ste trudni (ili biste mogli postati trudni). Liječnik će Vas u pravilu savjetovati da prekinete uzimati ovaj lijek prije trudnoće ili čim saznate da ste trudni te će Vas savjetovati da uzmete drugi lijek umjesto lijeka Neparvis.

Ovaj lijek se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati kada ste trudni više od 3 mjeseca, jer može ozbiljno naštetiti Vašem djetetu ako se uzima nakon trećeg mjeseca trudnoće.

### Dojenje

Primjena lijeka Neparvis ne preporučuje se u majki koje doje. Obavijestite svog liječnika ako dojite ili ako ćete početi dojiti.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Prije nego što upravljate vozilom, upotrebljavate alate ili upravljate strojevima, ili provodite druge aktivnosti koje zahtijevaju koncentraciju, provjerite kako Neparvis utječe na Vas. Ako osjećate omaglicu ili ste vrlo umorni dok uzimate ovaj lijek, nemojte upravljati vozilom, voziti bicikl ili upotrebljavati bilo koje alate ili strojeve.

### **Neparvis sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 97 mg/103 mg, tj. zanemarive količine natrija.

### **3. Kako uzimati Neparvis**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### Odrasli

Obično ćete početi liječenje uzimajući tablete 24 mg/26 mg ili 49 mg/51 mg dvaput na dan (jednu tabletu ujutro i jednu tabletu navečer). Vaš liječnik će odlučiti koja je početna doza prikladna za Vas na temelju toga koje ste lijekove uzimali prethodno i Vašeg krvnog tlaka. Liječnik će Vam zatim prilagoditi dozu svaka 2-4 tjedna ovisno o tome kako odgovarate na liječenje dok se ne pronađe najbolja doza za Vas.

Uobičajena preporučena ciljna doza je 97 mg/103 mg dvaput na dan (jedna tableta ujutro i jedna tableta uvečer).

#### Djeca i adolescenti (od godinu dana i stariji)

Vaš (ili djetetov) liječnik odlučit će koja je početna doza na temelju tjelesne težine i drugih čimbenika, uključujući prethodno korištene lijekove. Liječnik će prilagođavati dozu svaka 2-4 tjedna dok ne pronađe koja je najbolja.

Neparvis se uzima dvaput na dan (jedna tableta ujutro i jedna tableta uvečer).

Neparvis filmom obložene tablete nisu namijenjene za primjenu u djece težine manje od 40 kg. Za te su bolesnike dostupne Neparvis granule.

Bolesnici koji uzimaju Neparvis mogu razviti niski krvni tlak (omaglicu, ošamućenost), visoku razinu kalija u krvi (koja bi se otkrila prilikom provođenja krvnih pretraga) ili smanjenu funkciju bubrega. Ako se to dogodi, Vaš liječnik može smanjiti dozu bilo kojeg drugog lijeka kojeg uzimate, privremeno smanjiti dozu lijeka Neparvis ili u potpunosti prekinuti liječenje lijekom Neparvis.

Progutajte tablete uz čašu vode. Možete uzimati Neparvis uz hranu ili bez nje. Ne preporučuje se lomiti ili drobiti tablete.

#### **Ako uzmete više lijeka Neparvis nego što ste trebali**

Ako ste slučajno uzeli previše Neparvis tableta, ili ako je netko drugi uzeo Vaše tablete, odmah se obratite svom liječniku. Ako osjetite jaku omaglicu i/ili nesvjesticu, recite to što prije svom liječniku i legnite.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Neparvis**

Preporučljivo je da uzimate svoj lijek u isto vrijeme svakog dana. Međutim, ako zaboravite uzeti dozu, jednostavno uzmite sljedeću u planirano vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### **Ako prestanete uzimati Neparvis**

Ako prekinete liječenje lijekom Neparvis, stanje bi Vam se moglo pogoršati. Nemojte prestati uzimati lijek ako Vam to ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### **Neke nuspojave mogu biti ozbiljne.**

- Prestanite uzimati Neparvis i zatražite hitnu liječničku pomoć ako primijetite bilo što od navedenoga u nastavku: oticanje lica, usana, jezika i/ili grla, što može uzrokovati poteškoće s disanjem ili gutanjem. To bi mogli biti znakovi angioedema (manje česta nuspojava koja se može javiti u do 1 na 100 osoba).

##### **Ostale moguće nuspojave:**

Ako bilo koja od nuspojava navedenih u nastavku postane teška, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

##### **Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- nizak krvni tlak, koji može izazvati simptome omaglice i ošamućenosti (hipotenzija)
- visoka razina kalija u krvi, vidljivo iz krvne pretrage (hiperkalijemija)
- smanjena bubrežna funkcija (oštećenje bubrega)

##### **Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- kašalj
- omaglica
- proljev
- niska razina crvenih krvnih stanica, vidljivo iz krvne pretrage (anemija)
- umor
- (akutna) nemogućnost pravilnog rada bubrega (poremećaj bubrega)
- niska razina kalija u krvi, vidljivo iz krvne pretrage (hipokalemija)
- glavobolja
- nesvjestica (sinkopa)
- slabost (opća slabost)
- osjećaj mučnine
- niski krvni tlak (omaglica, ošamućenost) kod promjene položaja iz sjedećeg ili ležećeg u stajaći
- gastritis (bol u trbuhu, mučnina)
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica)
- niska razina šećera u krvi, vidljivo iz krvne pretrage (hipoglikemija)

##### **Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- alergijska reakcije uz osip i svrbež (preosjetljivost)
- omaglica kod promjene položaja iz sjedećeg u stajaći (posturalna omaglica)
- smanjena razina natrija u krvi, vidljivo iz krvne pretrage (hiponatrijemija)

##### **Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- vidjeti, čuti ili osjetiti stvari kojih nema (halucinacije)
- promjene u spavanju (poremećaji spavanja)

##### **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- paranoja

##### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.



## 5. Kako čuvati Neparvis

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili su na pakiranju vidljivi znakovi otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Neparvis sadrži

- Djelatne tvari su sakubitril i valsartan.
  - Jedna 24 mg/26 mg filmom obložena tableta sadrži 24,3 mg sakubitrila i 25,7 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrila i valsartana).
  - Jedna 49 mg/51 mg filmom obložena tableta sadrži 48,6 mg sakubitrila i 51,4 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrila i valsartana).
  - Jedna 97 mg/103 mg filmom obložena tableta sadrži 97,2 mg sakubitrila i 102,8 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrila i valsartana).
- Drugi sastojci u jezgri tablete su mikrokristalična celuloza, niskosupstituirana hidroksipropilceluloza, krosповidon, magnezijev stearat, talk i silicijev dioksid koloidni bezvodni (pogledajte kraj dijela 2 pod „Neparvis sadrži natrij“).
- Ovojnica tableta od 24 mg/26 mg i 97 mg/103 mg sadrži hipromelozu, titanijev dioksid (E171), makrogol (4000), talk, željezov oksid crveni (E172) i željezov oksid crni (E172).
- Ovojnica tablete od 49 mg/51 mg sadrži hipromelozu, titanijev dioksid (E171), makrogol (4000), talk, željezov oksid crveni (E172) i željezov oksid žuti (E172).

### Kako Neparvis izgleda i sadržaj pakiranja

Neparvis 24 mg/26 mg filmom obložene tablete su ljubičasto bijele ovalne tablete s oznakom „NVR“ s jedne strane i „LZ“ s druge strane. Približne dimenzije tablete 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg filmom obložene tablete su blijedo žute ovalne tablete s oznakom „NVR“ s jedne strane i „L1“ s druge strane. Približne dimenzije tablete 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg filmom obložene tablete su svijetlo ružičaste ovalne tablete s oznakom „NVR“ s jedne strane i „L11“ s druge strane. Približne dimenzije tablete 15,1 mm x 6,0 mm.

Tablete se isporučuju u pakiranjima koja sadrže 14, 20, 28 ili 56 tableta te u višestrukom pakiranju koje sadrži 7 kartica od kojih svaka sadrži 28 tableta. Tablete od 49 mg/51 mg i 97 mg/103 mg se također isporučuju u višestrukim pakiranjima koja sadrže 3 kartice od kojih svaka sadrži 56 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenija

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Njemačka

LEK farmacevtska družba d. d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDA  
Trimlini 2D  
Lendava 9220  
Slovenija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**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

**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

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Neparvis 6 mg/6 mg granule u kapsulama za otvaranje Neparvis 15 mg/16 mg granule u kapsulama za otvaranje sakubitril/valsartan

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego (Vi ili Vaše dijete) počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama (ili Vašem djetetu). Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako (Vi ili Vaše dijete) primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Neparvis i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego (Vi ili Vaše dijete) počnete uzimati Neparvis
3. Kako uzimati Neparvis
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Neparvis
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Neparvis i za što se koristi**

Neparvis je lijek za srce koji sadrži inhibitor angiotenzinskog receptora i neprilizina. Sastoji se od dvije djelatne tvari, sakubitrila i valsartana.

Neparvis se koristi za liječenje jedne vrste dugotrajnog zatajivanja srca u djece i adolescenata (u dobi od godine ili više dana).

Ova vrsta zatajivanja srca nastaje kada je srce slabo i ne može pumpati dovoljno krvi u pluća i ostatak tijela. Najčešći simptomi zatajivanja srca su nedostatak zraka, umor, zamor i oticanje gležnjeva.

## 2. Što morate znati prije nego (Vi ili Vaše dijete) počnete uzimati Neparvis

### Nemojte uzimati Neparvis:

- ako ste Vi (ili Vaše dijete) alergični na sakubitril, valsartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako Vi (ili Vaše dijete) uzimate drugu vrstu lijeka koji se zove inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitor) (primjerice enalapril, lizinopril ili ramipril) koji se koristi za liječenje visokog krvnog tlaka ili zatajivanja srca. Ako uzimate ACE inhibitor, pričekajte 36 sati nakon uzimanja posljednje doze prije nego počnete uzimati Neparvis (pogledajte „Drugi lijekovi i Neparvis“).
- ako ste Vi (ili Vaše dijete) ikada imali reakciju koja se zove angioedem (brzo oticanje ispod kože u područjima kao što je lice, grlo, ruke i noge koje može biti opasno po život ako oteklina grla blokira dišne putove) kada ste uzimali ACE inhibitor ili blokator angiotenzinskog receptora (ARB) (kao što su valsartan, telmisartan ili irbesartan).
- ako Vi (ili Vaše dijete) imate povijest angioedema koji je nasljedan ili za koji je uzrok nepoznat (idiopatski).
- ako Vi (ili Vaše dijete) imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i pri tome se liječite lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren (pogledajte „Drugi lijekovi i Neparvis“).
- ako Vi (ili Vaše dijete) imate tešku bolest jetre
- ako ste Vi (ili Vaše dijete) trudni više od 3 mjeseca (pogledajte „Trudnoća i dojenje“).

**Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas, nemojte uzeti Neparvis i obratite se svom liječniku.**

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Neparvis

- ako se Vi (ili Vaše dijete) liječite blokatorom angiotenzinskog receptora (ARB) ili aliskirenom (pogledajte „Nemojte uzimati Neparvis“).
- ako ste Vi (ili Vaše dijete) ikada imali angioedem (pogledajte „Nemojte uzimati Neparvis“ i dio 4 „Moguće nuspojave“).
- ako Vi (ili Vaše dijete) imate nizak krvni tlak ili uzimate bilo koji drugi lijek koji snižava krvni tlak (na primjer, lijek koji povećava proizvodnju urina (diuretik)) ili ako patite od povraćanja ili proljeva, posebno ako imate 65 godina ili više, ili ako imate bolest bubrega i niski krvni tlak.
- ako Vi (ili Vaše dijete) imate bolest bubrega.
- ako ste Vi (ili Vaše dijete) dehidrirani.
- ako je Vaša (ili Vašeg djeteta) bubrežna arterija sužena.
- ako Vi (ili Vaše dijete) imate bolest jetre.
- ako Vi (ili Vaše dijete) primijetite halucinacije, paranoju ili promjene u spavanju tijekom uzimanja Neparvisa.
- ako Vi (ili Vaše dijete) imate hiperkalijemiju (visoka razina kalija u krvi).
- ako Vi (ili Vaše dijete) patite od zatajivanja srca IV. stupnja prema NYHA (engl. *New York Heart Association*) klasifikaciji (nemogućnost nastavka tjelesne aktivnosti bez nelagode, a može imati simptome čak i kad se odmara).

**Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije uzimanja lijeka Neparvis.**

Vaš liječnik Vam može provjeriti količinu kalija i natrija u krvi u redovitim intervalima tijekom liječenja lijekom Neparvis. Osim toga, Vaš liječnik može provjeriti Vaš krvni tlak na početku liječenja i kada se doze povećavaju.

### Djeca (mlađa od godine dana)

Ne preporučuje se primjena u djece mlađe od godine dana. Iskustva o primjeni u djece ove dobne skupine su ograničena. Za djecu tjelesne težine iznad 40 kg dostupne su Neparvis filmom obložene tablete.

## **Drugi lijekovi i Neparvis**

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako Vi (ili Vaše dijete) uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Možda će trebati promijeniti dozu, poduzeti druge mjere opreza, ili čak prestati uzimati jedan od lijekova. To je osobito važno za sljedeće lijekove:

- ACE inhibitori. Ne uzimajte Neparvis s ACE inhibitorima. Ako uzimate ACE inhibitor, pričekajte 36 sati nakon uzimanja posljednje doze ACE inhibitora prije nego počnete uzimati Neparvis (pogledajte „Uzimanje drugih lijekova“). Ako prestanete uzimati Neparvis, pričekajte 36 sati nakon uzimanja posljednje doze lijeka Neparvis prije nego počnete uzimati ACE inhibitor (pogledajte „Uzimanje drugih lijekova“).
- ostali lijekovi koji se koriste za liječenje zatajivanja srca ili za sniženje krvnog tlaka, kao što je blokator angiotenzinskog receptora ili aliskiren (pogledajte „Nemojte uzimati Neparvis“).
- neki lijekovi poznati kao statini koji se koriste za snižavanje visokih razina kolesterola (na primjer atorvastatin).
- sildenafil, tadalafil, vardenafil ili avanafil, lijekovi koji se koriste za liječenje erektilne disfunkcije ili plućne hipertenzije.
- lijekovi koji povećavaju količinu kalija u krvi. Oni uključuju dodatke kalija, nadomjestke soli koji sadrže kalij, lijekove koji štede kalij i heparin.
- vrsta analgetika koji se zovu nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) ili selektivni inhibitori ciklooksigenaze-2 (Cox-2). Ako uzimate neki od njih, liječnik će Vam možda htjeti provjeriti bubrežnu funkciju kada se započinje ili prilagođava liječenje (pogledajte „Upozorenja i mjere opreza“).
- litij, lijek koji se koristi za liječenje nekih vrsta psihijatrijskih bolesti.
- furosemid, lijek koji pripada vrsti koja se naziva diureticima, koji se koriste za povećanje količine mokraće koju proizvodite.
- nitroglicerol, lijek koji se koristi za liječenje angine pektoris.
- neke vrste antibiotika (skupina rifamicina), ciklosporin (koristi se za sprječavanje odbacivanja presađenih organa) ili antivirusnih lijekova poput ritonavira (koristi se za liječenje HIV-a/AIDS-a).
- metformin, lijek koji se koristi za liječenje šećerne bolesti.

**Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije uzimanja lijeka Neparvis.**

## **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### Trudnoća

Morate obavijestiti svog liječnika ako mislite da ste (Vi ili Vaše dijete) trudni (ili biste mogli postati trudni). Liječnik će Vas u pravilu savjetovati da prekinete uzimati ovaj lijek prije trudnoće ili čim saznate da ste trudni te će Vas savjetovati da uzmete drugi lijek umjesto lijeka Neparvis.

Ovaj lijek se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati kada ste trudni više od 3 mjeseca, jer može ozbiljno naštetiti Vašem djetetu ako se uzima nakon trećeg mjeseca trudnoće.

### Dojenje

Primjena lijeka Neparvis ne preporučuje se u majki koje doje. Obavijestite svog liječnika ako dojite ili ako ćete početi dojiti.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Prije nego što upravljate vozilom, upotrebljavate alate ili upravljate strojevima, ili provodite druge aktivnosti koje zahtijevaju koncentraciju, provjerite kako Neparvis utječe na Vas. Ako osjećate omaglicu ili ste vrlo umorni dok uzimate ovaj lijek, nemojte upravljati vozilom, voziti bicikl ili upotrebljavati bilo koje alate ili strojeve.

### **Neparvis sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 97 mg/103 mg, tj. zanemarive količine natrija.

### **3. Kako uzimati Neparvis**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Vaš (ili djetetov) liječnik odlučit će koja je početna doza na temelju tjelesne težine i drugih čimbenika, uključujući prethodno korištene lijekove. Liječnik će prilagođavati dozu svaka 2-4 tjedna dok ne pronađe koja je najbolja.

Neparvis se uzima dvaput na dan (jedanput ujutro i jedanput uvečer).

Pogledajte u uputama za uporabu kako se pripremaju i uzimaju Neparvis granule.

Bolesnici koji uzimaju Neparvis mogu razviti niski krvni tlak (omaglicu, ošamućenost), visoku razinu kalija u krvi (koja bi se otkrila prilikom provođenja krvnih pretraga) ili smanjenu funkciju bubrega. Ako se to dogodi, Vaš liječnik može smanjiti dozu bilo kojeg drugog lijeka kojeg (Vi ili Vaše dijete) uzimate, privremeno smanjiti dozu lijeka Neparvis ili u potpunosti prekinuti liječenje lijekom Neparvis.

#### **Ako uzmete više lijeka Neparvis nego što ste trebali**

Ako ste Vi (ili Vaše dijete) slučajno uzeli previše Neparvis granula, ili ako je netko drugi uzeo Vaše granule, odmah se obratite svom liječniku. Ako Vi (ili Vaše dijete) osjetite jaku omaglicu i/ili nesvjesticu, recite to što prije svom liječniku i legnite.

#### **Ako ste Vi (ili Vaše dijete) zaboravili uzeti Neparvis**

Preporučljivo je da uzimate svoj lijek u isto vrijeme svakog dana. Međutim, ako Vi (ili Vaše dijete) zaboravite uzeti dozu, jednostavno uzmite sljedeću u planirano vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### **Ako Vi (ili Vaše dijete) prestanete uzimati Neparvis**

Ako prekinete liječenje lijekom Neparvis, stanje bi Vam se moglo pogoršati. Nemojte prestati uzimati lijek ako Vam to ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

#### **Neke nuspojave mogu biti ozbiljne.**

- Prestanite uzimati Neparvis i zatražite hitnu liječničku pomoć ako Vi (ili Vaše dijete) primijetite bilo što od navedenoga u nastavku: oticanje lica, usana, jezika i/ili grla, što može uzrokovati poteškoće s disanjem ili gutanjem. To bi mogli biti znakovi angioedema (manje česta nuspojava koja se može javiti u do 1 na 100 osoba).

### **Ostale moguće nuspojave:**

Ako bilo koja od nuspojava navedenih u nastavku postane teška, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

#### **Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- nizak krvni tlak, koji može izazvati simptome omaglice i ošamućenosti (hipotenzija)
- visoka razina kalija u krvi, vidljivo iz krvne pretrage (hiperkalijemija)
- smanjena bubrežna funkcija (oštećenje bubrega)

#### **Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- kašalj
- omaglica
- proljev
- niska razina crvenih krvnih stanica, vidljivo iz krvne pretrage (anemija)
- umor
- (akutna) nemogućnost pravilnog rada bubrega (poremećaj bubrega)
- niska razina kalija u krvi, vidljivo iz krvne pretrage (hipokalijemija)
- glavobolja
- nesvjestica (sinkopa)
- slabost (opća slabost)
- osjećaj mučnine
- niski krvni tlak (omaglica, ošamućenost) kod promjene položaja iz sjedećeg ili ležećeg u stajući
- gastritis (bol u trbuhu, mučnina)
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica)
- niska razina šećera u krvi, vidljivo iz krvne pretrage (hipoglikemija)

#### **Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- alergijska reakcije uz osip i svrbež (preosjetljivost)
- omaglica kod promjene položaja iz sjedećeg u stajući (posturalna omaglica)
- smanjena razina natrija u krvi, vidljivo iz krvne pretrage (hiponatrijemija)

#### **Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- vidjeti, čuti ili osjetiti stvari kojih nema (halucinacije)
- promjene u spavanju (poremećaji spavanja)

#### **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- paranoja

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako Vi (ili Vaše dijete) primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.



## 5. Kako čuvati Neparvis

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nemojte koristiti ovaj lijek ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili su na pakiranju vidljivi znakovi otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Neparvis sadrži

- Djelatne tvari su sakubitril i valsartan.
  - Jedna Neparvis 6 mg/6 mg granule u kapsuli za otvaranje (granule u kapsuli) sadrži četiri granule što odgovara 6,1 mg sakubitrila i 6,4 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrila i valsartana).
  - Jedna Neparvis 15 mg/16 mg granule u kapsuli za otvaranje (granule u kapsuli) sadrži deset granula što odgovara 15,18 mg sakubitrila i 16,07 mg valsartana (u obliku kompleksa natrijevih soli sakubitrila i valsartana).
- Drugi sastojci granula su mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat, silicijev dioksid koloidni bezvodni i talk.
- Sastojci filma kojim su obložene granule su lužnati kopoli(butadien/metakrilat), talk, stearatna kiselina i natrijev laurilsulfat (pogledajte kraj dijela 2 pod „Neparvis sadrži natrij“).
- Sastojci ovojnice kapsule su hipromeloza, titanijev dioksid (E171), željezov oksid (žuti) (E172) (samo Neparvis 15 mg/16 mg) i tinta za označavanje.
  - Sastojci tinte za označavanje su šelak, propilenglikol, željezov oksid (crveni) (E172), koncentrirana otopina amonijaka i kalijev hidroksid.

### Kako Neparvis izgleda i sadržaj pakiranja

Neparvis 6 mg/6 mg granule su bijele do žućkaste boje i okruglog oblika, promjera od otprilike 2 mm i dolaze u kapsuli. Kapsula se sastoji od bijele kapice, s crvenom oznakom „04“ i prozirnim tijelom, označenim crvenim slovima „NVR“. I na tijelu i na kapici otisnuta je strelica.

Neparvis 15 mg/16 mg granule su bijele do žućkaste boje i okruglog oblika, promjera od otprilike 2 mm i dolaze u kapsuli. Kapsula se sastoji od žute kapice, s crvenom oznakom „10“ i prozirnim tijelom, označenim crvenim slovima „NVR“. I na tijelu i na kapici otisnuta je strelica.

Neparvis 6 mg/6 mg granule u kapsulama za otvaranje i Neparvis 15 mg/16 mg granule u kapsulama za otvaranje isporučuju se u pakiranjima koja sadrže po 60 kapsula.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

Lek farmacevtska družba d.d.  
Verovskova Ulica 57  
1526 Ljubljana  
Slovenija

**Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC**

Verovskova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenija

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Njemačka

**Novartis Farmaceutica S.A.**

Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**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

**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

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

## Upute za uporabu Neparvis 6 mg/6 mg granula u kapsulama za otvaranje i Neparvis 15 mg/16 mg granula u kapsulama za otvaranje

Kako biste bili sigurni da pravilno koristite Neparvis granule za svoje dijete, važno je da slijedite ove upute. Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako to napraviti. Obratite im se ako imate bilo kakvih pitanja.

Neparvis granule su sadržane u kapsulama i dostupne u dvije jačine: granule od 6 mg/6 mg i granule od 15 mg/16 mg. Kapsule su pakirane u blister karticama. Mogli biste dobiti jednu ili obje jačine ovisno o dozi koja je potrebna Vašem djetetu.

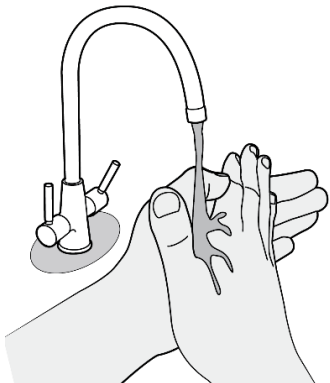
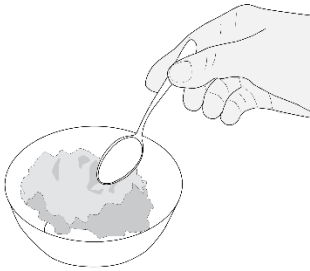
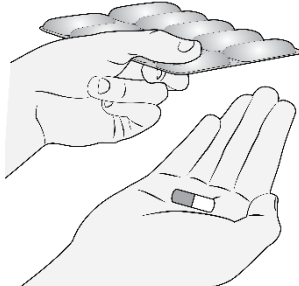
Jačine možete razlikovati prema boji kapice na kapsuli i znaku koji je otisnut na njima.

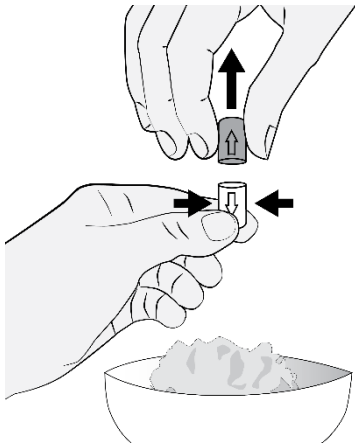
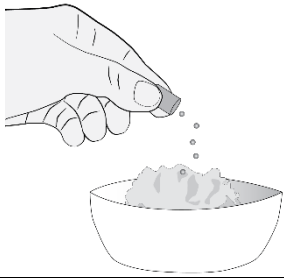

- Kapsula koja sadrži granule od 6 mg/6 mg ima bijelu kapicu s otisnutim brojem 04.
- Kapsula koja sadrži granule od 15 mg/16 mg ima žutu kapicu s otisnutim brojem 10.

**Kapsule koje sadrže Neparvis granule moraju se otvoriti prije uporabe.**

**NE gutati cijelu kapsulu. NE gutati praznu ovojnica kapsule.**

**Ako koristite obje jačine Neparvis granula, pazite da upotrijebite točan broj kapsula svake jačine prema uputama koje ste dobili od liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre.**

1. korak	<ul style="list-style-type: none"><li>• Operite i osušite ruke</li></ul>	
2. korak	<ul style="list-style-type: none"><li>• Postavite sljedeće predmete na čistu ravnu površinu:<ul style="list-style-type: none"><li>○ malu zdjelicu, šalicu ili žlicu s malom količinom meke hrane koju dijete voli</li><li>○ blister karticu (kartice) s kapsulama koje sadrže Neparvis granule.</li></ul></li><li>• Provjerite imate li odgovarajuću jačinu (jačine) Neparvis granula.</li></ul>	
3. korak	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pritisnite blister(e) da izvadite kapsulu (kapsule).</li></ul>	

<p>4. korak</p>	<p>Da biste otvorili kapsulu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• držite kapsulu uspravno (s obojenom kapicom prema gore) tako da su granule na dnu kapsule</li> <li>• držite kapsulu iznad meke hrane</li> <li>• lagano pritisnite sredinu kapsule i povucite gornji dio da biste razdvojili dva dijela kapsule. Pazite da ne prospete sadržaj.</li> </ul>	
<p>5. korak</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ispraznite sve granule iz kapsule na hranu.</li> <li>• Pazite da ne propustite nijednu granulu. Ponovite 4. i 5. korak ako je potrebno više od jedne kapsule za propisanu dozu.</li> </ul>	
<p>6. korak</p>	<p>Odmah dajte djetetu hranu s granulama i pazite da je cijelu pojede.</p> <p>Pazite na dijete ne žvače granule kako se ne bi promijenio okus.</p>	
<p>7. korak</p>	<p>Bacite prazne ovojnice kapsule.</p>	