

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Neparvis 24 mg/26 mg compresse rivestite con film
Neparvis 49 mg/51 mg compresse rivestite con film
Neparvis 97 mg/103 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Neparvis 24 mg/26 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 24,3 mg di sacubitril e 25,7 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

Neparvis 49 mg/51 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 48,6 mg di sacubitril e 51,4 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

Neparvis 97 mg/103 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 97,2 mg di sacubitril e 102,8 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Neparvis 24 mg/26 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore bianco violaceo, ovaloide, biconvessa, con bordi smussati, non divisibile, con impresso "NVR" su un lato e "LZ" sull'altro. Dimensioni approssimative della compressa 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore giallo pallido, ovaloide, biconvessa, con bordi smussati, non divisibile con impresso "NVR" su un lato e "L1" sull'altro. Dimensioni approssimative della compressa 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore rosa chiaro, ovaloide, biconvessa, con bordi smussati, non divisibile, con impresso "NVR" su un lato e "L11" sull'altro. Dimensioni approssimative della compressa 15,1 mm x 6,0 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Insufficienza cardiaca nell'adulto

Neparvis è indicato in pazienti adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica con ridotta frazione di eiezione (vedere paragrafo 5.1).

Insufficienza cardiaca pediatrica

Neparvis è indicato in bambini ed adolescenti da un anno di età in poi per il trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica con disfunzione sistolica ventricolare sinistra (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Considerazioni generali

Neparvis non deve essere somministrato in associazione ad un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o un bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB). A causa del rischio potenziale di angioedema quando è utilizzato in concomitanza con un ACE inibitore, non deve essere iniziato per almeno 36 ore dopo la sospensione della terapia con ACE inibitore (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

Il valsartan contenuto in Neparvis ha una biodisponibilità maggiore rispetto al valsartan in altre formulazioni in compressa in commercio (vedere paragrafo 5.2).

Nel caso venga dimenticata una dose, il paziente deve assumere la dose successiva quando previsto.

Insufficienza cardiaca nell'adulto

La dose iniziale raccomandata di Neparvis è una compressa da 49 mg/51 mg due volte al giorno, ad eccezione delle condizioni descritte di seguito. La dose deve essere raddoppiata ogni 2-4 settimane fino al raggiungimento della dose ottimale di una compressa da 97 mg/103 mg due volte al giorno, in base alla tollerabilità del paziente (vedere paragrafo 5.1).

Se i pazienti manifestano problemi di tollerabilità (pressione arteriosa sistolica [PAS] ≤ 95 mmHg, ipotensione sintomatica, iperkaliemia, disfunzione renale), si raccomanda un aggiustamento della dose dei medicinali somministrati in concomitanza, la temporanea riduzione della dose o l'interruzione di Neparvis (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio PARADIGM HF, Neparvis è stato somministrato in associazione ad altre terapie per l'insufficienza cardiaca, al posto di un ACE inibitore o di un altro ARB (vedere paragrafo 5.1). Vi è una limitata esperienza in pazienti che non stanno assumendo un ACE inibitore o un ARB o che stanno assumendo basse dosi di questi medicinali, pertanto in questi pazienti sono raccomandati un dosaggio iniziale di 24 mg/26 mg due volte al giorno e un lento incremento della dose (raddoppio della dose ogni 3-4 settimane) (vedere "Titration" nel paragrafo 5.1).

Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con livello sierico di potassio $>5,4$ mmol/l o con PAS <100 mmHg (vedere paragrafo 4.4). Una dose iniziale di 24 mg/26 mg due volte al giorno deve essere considerata per i pazienti con PAS da ≥ 100 a 110 mmHg.

Insufficienza cardiaca pediatrica

La tabella 1 mostra la dose raccomandata per i pazienti pediatrici. La dose raccomandata deve essere assunta per via orale due volte al giorno. La dose deve essere aumentata ogni 2-4 settimane fino alla dose target, in base alla tollerabilità del paziente.

Le compresse rivestite con film di Neparvis non sono adatte a bambini che pesano meno di 40 kg. Per questi pazienti sono disponibili i granuli di Neparvis.

Tabella 1 Titolazione raccomandata della dose

Peso del paziente	Da somministrare due volte al giorno			
	Dose iniziale dimezzata*	Dose iniziale	Dose intermedia	Dose target
Pazienti pediatrici meno di 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Pazienti pediatrici di almeno 40 kg e meno di 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pazienti pediatrici di almeno 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Dimezzare la dose iniziale è raccomandato in pazienti che non hanno assunto un ACE inibitore o un ARB o che hanno assunto basse dosi di questi medicinali, pazienti che hanno compromissione renale (Velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] <60 ml/min/1,73 m²) e pazienti che hanno compromissione epatica moderata (vedere popolazioni speciali).

[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg e 3,1 mg/kg si riferiscono alla quantità combinata di sacubitril/valsartan e son da somministrare utilizzando i granuli.

In pazienti che attualmente non assumono un ACE inibitore o un ARB o che assumono basse dosi di questi medicinali, è raccomandata la metà della dose iniziale. Per pazienti pediatrici che pesano da 40 kg a meno di 50 kg, è raccomandata una dose iniziale di 0,8 mg/kg due volte al giorno (somministrata come granuli). Dopo aver iniziato, la dose deve essere aumentata fino alla dose iniziale standard seguendo la titolazione raccomandata della dose in Tabella 1 e adattata ogni 3-4 settimane.

Ad esempio, un paziente pediatrico del peso di 25 kg che non ha precedentemente assunto un ACE inibitore deve iniziare con metà della dose iniziale standard, che corrisponde a 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) due volte al giorno, somministrata come granulato. Arrotondando al numero più vicino di capsule intere, ciò corrisponde a 2 capsule da 6 mg/6 mg di sacubitril/valsartan due volte al giorno.

Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con livello di potassio serico >5,3 mmol/l o con PAS <5° percentile per l'età del paziente. Se i pazienti sviluppano problemi di tollerabilità (PAS <5° percentile per l'età del paziente, ipotensione sintomatica, iperkaliemia, disfunzione renale), è raccomandato un adattamento dei medicinali concomitanti, una temporanea titolazione al ribasso o una sospensione di Neparvis (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani

La dose deve essere in linea con la funzione renale del paziente anziano.

Compromissione renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con lieve compromissione renale (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²).

La metà della dose iniziale deve essere considerata nei pazienti con moderata compromissione renale (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²). Poiché c'è una esperienza clinica molto limitata in pazienti con compromissione renale severa (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 5.1), Neparvis deve essere usato con cautela e si raccomanda la metà della dose iniziale. In pazienti pediatrici che pesano da 40 kg a meno di 50 kg, è raccomandata una dose iniziale di 0,8 mg/kg due volte al giorno (sommministrata come granuli). Dopo aver iniziato, la dose deve essere aumentata seguendo la titolazione raccomandata della dose in Tabella 1 ogni 2-4 settimane.

Non vi è esperienza in pazienti con malattia renale allo stadio terminale e l'uso di Neparvis non è raccomandato.

Compromissione epatica

Non è richiesto un aggiustamento della dose quando Neparvis è somministrato a pazienti con lieve compromissione epatica (classificazione Child-Pugh A).

Vi è una limitata esperienza clinica in pazienti con compromissione epatica moderata (classificazione Child-Pugh B) o con valori di aspartato transaminasi (AST)/alanina transaminasi (ALT) più di due volte il limite superiore dell'intervallo di normalità. Neparvis deve essere usato con cautela in questi pazienti ed è raccomandata la metà della dose iniziale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). In pazienti pediatrici che pesano da 40 kg a meno di 50 kg, è raccomandata una dose iniziale di 0,8 mg/kg due volte al giorno (sommministrata come granuli). Dopo aver iniziato, la dose deve essere aumentata seguendo la titolazione raccomandata della dose ogni 2-4 settimane.

Neparvis è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa, cirrosi biliare e colestasi (classificazione Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Neparvis nei bambini di età inferiore a 1 anno non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Neparvis può essere somministrato con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse devono essere degluite con un bicchiere di acqua. La divisione o la frantumazione delle compresse non sono raccomandate.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Uso concomitante di ACE inibitori (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Neparvis non deve essere somministrato fino a 36 ore dopo la sospensione della terapia con ACE inibitore.
- Storia nota di angioedema correlato a precedente terapia con ACE inibitore o ARB (vedere paragrafo 4.4).
- Angioedema ereditario o idiopatico (vedere paragrafo 4.4).
- Uso concomitante di medicinali contenenti aliskiren in pazienti con diabete mellito o in pazienti con compromissione renale (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Compromissione epatica severa, cirrosi biliare e colestasi (vedere paragrafo 4.2).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

- L'associazione di sacubitril/valsartan con un ACE inibitore è controindicata a causa dell'aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3). Sacubitril/valsartan non deve essere iniziato fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose della terapia con ACE inibitore. Se il trattamento con sacubitril/valsartan viene interrotto, la terapia con ACE inibitore non deve essere iniziata fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).
- L'associazione di sacubitril/valsartan con inibitori diretti della renina come aliskiren non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). L'associazione di sacubitril/valsartan con medicinali contenenti aliskiren è controindicata in pazienti con diabete mellito o in pazienti con compromissione renale ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).
- Neparvis contiene valsartan e pertanto non deve essere co-somministrato con un altro medicinale contenente ARB (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Ipotensione

Il trattamento non deve essere iniziato a meno che il valore della PAS sia $\geq 100 \text{ mmHg}$ per pazienti adulti o PAS $\geq 5^{\circ}$ percentile per l'età del paziente pediatrico. I pazienti con PAS inferiore a questi valori non sono stati studiati (vedere paragrafo 5.1). Sono stati riportati casi di ipotensione sintomatica in pazienti adulti trattati con sacubitril/valsartan durante gli studi clinici (vedere paragrafo 4.8), specialmente in pazienti di età ≥ 65 anni, in pazienti con malattia renale e in pazienti con bassa PAS ($< 112 \text{ mmHg}$). Quando si inizia la terapia o durante la titolazione della dose di sacubitril/valsartan, la pressione del sangue deve essere monitorata di routine. Se si verifica ipotensione, si raccomanda una temporanea riduzione della dose o la sospensione di sacubitril/valsartan (vedere paragrafo 4.2). Si deve considerare un aggiustamento del dosaggio dei diuretici, degli antipertensivi concomitanti e il trattamento di altre cause di ipotensione (es. ipovolemia). È più probabile che l'ipotensione sintomatica insorga se il paziente è stato volume depleto, es. da terapia diuretica, restrizioni saline dietetiche, diarrea o vomito. La deplezione di sodio e/o volume deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con sacubitril/valsartan, tuttavia, tale azione correttiva deve essere attentamente valutata rispetto al rischio di un sovraccarico di volume.

Compromissione renale

La valutazione di pazienti con insufficienza cardiaca deve comprendere sempre l'esame della funzione renale. I pazienti con compromissione renale da lieve a moderata sono più a rischio di sviluppare ipotensione (vedere paragrafo 4.2). C'è un'esperienza clinica molto limitata in pazienti con compromissione renale severa ($\text{GFR stimata} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) e questi pazienti possono presentare il rischio più elevato di ipotensione (vedere paragrafo 4.2). Non vi è esperienza in pazienti con malattia renale allo stadio terminale e l'uso di sacubitril/valsartan non è raccomandato.

Peggioramento della funzione renale

L'uso di sacubitril/valsartan può essere associato a una diminuzione della funzione renale. Il rischio può essere ulteriormente aumentato dalla disidratazione o dall'uso concomitante di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) (vedere paragrafo 4.5). La riduzione della dose deve essere considerata nei pazienti che sviluppano una diminuzione clinicamente significativa della funzione renale.

Iperkaliemia

Il trattamento non deve essere iniziato se il livello sierico di potassio è $>5,4$ mmol/l in pazienti adulti e $>5,3$ mmol/l in pazienti pediatrici. L'uso di sacubitril/valsartan può essere associato a un aumento del rischio di iperkaliemia, anche se può verificarsi ipokaliemia (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico, specialmente nei pazienti che presentano fattori di rischio come compromissione renale, diabete mellito o ipoadosteronismo o sono in dieta ad alto contenuto di potassio o in trattamento con antagonisti dei mineralcorticoidi (vedere paragrafo 4.2). Se i pazienti manifestano un'iperkaliemia clinicamente rilevante, si raccomanda l'aggiustamento della dose dei medicinali concomitanti o la temporanea riduzione della dose o la sospensione. Se il livello di potassio sierico è $>5,4$ mmol/l, si deve considerare l'interruzione.

Angioedema

È stato riportato angioedema in pazienti trattati con sacubitril/valsartan. Se si manifesta angioedema, sacubitril/valsartan deve essere immediatamente sospeso e si deve instaurare una terapia appropriata e il monitoraggio fino a risoluzione completa e permanente dei segni e sintomi. Non deve essere più somministrato. In casi di angioedema confermato dove il gonfiore è stato limitato al viso e alle labbra, in generale la condizione si è risolta senza trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

L'angioedema associato a edema della laringe può essere fatale. Qualora vi sia un interessamento della lingua, della glottide o della laringe che possa provocare l'ostruzione delle vie aeree, si deve subito somministrare una terapia appropriata, es. soluzione di adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) per via sottocutanea e/o misure necessarie per assicurare la pervietà delle vie aeree.

Non sono stati studiati pazienti con una precedente storia di angioedema. Poiché essi possono essere a maggior rischio di angioedema, si raccomanda cautela se sacubitril/valsartan è usato in questi pazienti. Sacubitril/valsartan è controindicato in pazienti con una storia nota di angioedema associato a precedente terapia con ACE inibitore o ARB o con angioedema ereditario o idiopatico (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti di etnia nera hanno una maggiore suscettibilità a sviluppare angioedema (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti trattati con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, incluso valsartan, è stato segnalato angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti presentavano dolore addominale, nausea, vomito e diarrea. I sintomi si sono risolti dopo l'interruzione del trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. In caso di diagnosi di angioedema intestinale, la somministrazione di sacubitril/valsartan deve essere interrotta e deve essere iniziato un monitoraggio appropriato fino a completa risoluzione dei sintomi.

Pazienti con stenosi dell'arteria renale

Sacubitril/valsartan può aumentare i livelli di urea ematica e di creatinina sierica in pazienti con stenosi bilaterale o unilaterale dell'arteria renale. In pazienti con stenosi dell'arteria renale si richiede cautela e si raccomanda il monitoraggio della funzione renale.

Pazienti con classificazione funzionale "New York Heart Association" (NYHA) IV

Si deve usare cautela quando si inizia il trattamento con sacubitril/valsartan nei pazienti con classificazione funzionale NYHA IV a causa della limitata esperienza clinica in questa popolazione.

Peptide natriuretico di tipo B (BNP)

Il BNP non è un marcatore adeguato dell'insufficienza cardiaca nei pazienti trattati con sacubitril/valsartan perché è un substrato della neprilisina (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti con compromissione epatica

Vi è una limitata esperienza clinica in pazienti con compromissione epatica moderata (classificazione Child-Pugh B) o con valori di AST/ALT più di due volte il limite superiore dell'intervallo di normalità. In questi pazienti, l'esposizione può essere aumentata e la sicurezza non è stabilita. Pertanto si raccomanda cautela quando è usato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Sacubitril/valsartan è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa, cirrosi biliare o colestasi (classificazione Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.3).

Disturbi psichiatrici

Eventi di natura psichiatrica come allucinazioni, paranoia e disturbi del sonno, nel contesto di eventi psicotici, sono stati associati all'uso di sacubitril/valsartan. Se un paziente manifesta tali eventi, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con sacubitril/valsartan.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose di 97 mg/103 mg, per cui è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni con conseguente controindicazione

ACE inibitori

L'uso concomitante di sacubitril/valsartan e ACE inibitori è controindicato in quanto l'inibizione concomitante della neprilisina (NEP) e dell'ACE può aumentare il rischio di angioedema. Sacubitril/valsartan non deve essere iniziato fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose della terapia con ACE inibitore. La terapia con ACE inibitore non deve essere iniziata fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Aliskiren

L'uso concomitante di sacubitril/valsartan e medicinali contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o in pazienti con compromissione renale ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3). L'associazione di sacubitril/valsartan con inibitori diretti della renina come aliskiren non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). La combinazione di sacubitril/valsartan con aliskiren è potenzialmente associata a una maggiore frequenza di reazioni avverse come ipotensione, iperkaliemia e diminuzione della funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Interazioni con conseguente uso concomitante non raccomandato

Sacubitril/valsartan contiene valsartan e pertanto non deve essere co-somministrato con un altro medicinale contenente ARB (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni che richiedono precauzioni

Substrati di OATP1B1 e OATP1B3, es. statine

Dati *in vitro* indicano che sacubitril inibisce i trasportatori OATP1B1 e OATP1B3. Neparvis può pertanto aumentare l'esposizione sistemica dei substrati di OATP1B1 e OATP1B3 come le statine. La co-somministrazione di sacubitril/valsartan ha aumentato la C_{max} di atorvastatina e dei suoi metaboliti fino a 2 volte e l'AUC fino a 1,3 volte. Si deve prestare cautela quando sacubitril/valsartan è co-somministrato con le statine. Quando simvastatina e Neparvis sono stati co-somministrati, non sono state osservate interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti.

Inibitori della PDE5 incluso sildenafil

In pazienti con ipertensione l'aggiunta di una dose singola di sildenafil a sacubitril/valsartan allo stato stazionario è stata associata a una riduzione della pressione arteriosa significativamente maggiore rispetto alla sola somministrazione di sacubitril/valsartan. Pertanto si deve prestare cautela quando si inizia sildenafil o un altro inibitore della PDE5 in pazienti trattati con sacubitril/valsartan.

Potassio

L'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (triamterene, amiloride), di antagonisti dei mineralcorticoidi (es. spironolattone, eplerenone), di integratori del potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri agenti (come eparina) può portare ad aumenti del potassio e della creatinina sierica. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico se sacubitril/valsartan è co-somministrato con questi agenti (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2)

In pazienti anziani, in pazienti volume depleti (inclusi quelli in terapia con diuretici) o in pazienti con funzione renale compromessa, l'uso concomitante di sacubitril/valsartan e FANS può portare a un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale. Pertanto si raccomanda il monitoraggio della funzione renale quando si inizia o si modifica il trattamento di sacubitril/valsartan in pazienti che stanno assumendo in concomitanza FANS (vedere paragrafo 4.4).

Litio

Durante la somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II, sacubitril/valsartan incluso, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. Pertanto, questa associazione non è raccomandata. Se l'uso dell'associazione risultasse necessario, si raccomanda un monitoraggio accurato dei livelli sierici di litio. Se si utilizza anche un diuretico, il rischio di tossicità del litio potrebbe essere ulteriormente incrementato.

Furosemide

La co-somministrazione di sacubitril/valsartan e furosemide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di sacubitril/valsartan ma ha ridotto la C_{max} e l'AUC della furosemide del 50% e del 28%, rispettivamente. Mentre non c'è stato alcun cambiamento rilevante del volume delle urine, l'escrezione urinaria di sodio è stata ridotta entro 4 ore e 24 ore dopo la co-somministrazione. La dose media giornaliera di furosemide è rimasta invariata dal basale fino alla fine dello studio PARADIGM HF nei pazienti trattati con sacubitril/valsartan.

Nitrati, es. nitroglicerina

Non vi è stata interazione tra sacubitril/valsartan e nitroglicerina somministrata per via endovenosa per quanto riguarda la riduzione della pressione arteriosa. La co-somministrazione di nitroglicerina e sacubitril/valsartan è stata associata a una differenza di trattamento di 5 battiti/minuto nella frequenza cardiaca rispetto alla somministrazione della sola nitroglicerina. Un simile effetto sulla frequenza cardiaca si può manifestare quando sacubitril/valsartan è co-somministrato con nitrati sublinguali, orali o transdermici. In generale non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Trasportatori OATP1B1 e OATP1B3

Il metabolita attivo di sacubitril (LBQ657) e valsartan sono substrati di OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OAT3; valsartan è anche substrato di MRP2. Pertanto la co-somministrazione di sacubitril/valsartan con inibitori di OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (es. rifampicina, ciclosporina), OAT1 (es. tenofovir, cidofovir) o di MRP2 (es. ritonavir) può incrementare l'esposizione sistemica di LBQ657 o di valsartan. Si deve prestare appropriata attenzione quando si inizia o si termina il trattamento concomitante con questi medicinali.

Metformina

La co-somministrazione di sacubitril/valsartan e metformina ha ridotto sia la C_{max} sia l'AUC di metformina del 23%. La rilevanza clinica di queste evidenze non è nota. Pertanto, quando si inizia la terapia con sacubitril/valsartan in pazienti in trattamento con metformina, si deve valutare lo stato clinico del paziente.

Interazioni non significative

Non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti quando sacubitril/valsartan è stato co-somministrato con digossina, warfarin, idroclorotiazide, amlodipina, omeprazolo, carvedilolo o una combinazione di levonorgestrel/etinil estradiolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di sacubitril/valsartan non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Valsartan

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia, non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con ARBs, un simile rischio può esistere per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ARB. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ARBs deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa. È noto che l'esposizione alla terapia con ARBs durante il secondo e terzo trimestre induce tossicità fetale nell'uomo (ridotta funzione renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad ARBs dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ARBs devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafo 4.3).

Sacubitril

Non vi sono dati sull'uso di sacubitril in donne in gravidanza. Studi in animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Sacubitril/valsartan

Non vi sono dati sull'uso di sacubitril/valsartan in donne in gravidanza. Studi in animali con sacubitril/valsartan hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Dati limitati indicano che sacubitril e il suo metabolita attivo LBQ657 sono escreti nel latte materno in quantità molto basse, con una dose relativa infantile stimata di 0,01% per sacubitril e 0,46% per il metabolita attivo LBQ657, quando somministrato a donne che allattano alla dose di 24 mg/26 mg sacubitril/valsartan due volte al giorno. Gli stessi dati indicano per valsartan una quantità inferiore al limite di rilevabilità. Le informazioni relative agli effetti di sacubitril/valsartan su neonati/lattanti sono insufficienti. A causa del potenziale rischio di reazioni avverse nei neonati/lattanti, Neparvis non è raccomandato nelle donne che allattano.

Fertilità

Non vi sono dati disponibili sull'effetto di sacubitril/valsartan sulla fertilità umana. Non è stata dimostrata alcuna compromissione della fertilità in studi con il medicinale nei ratti di sesso maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sacubitril/valsartan altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve considerare che possono occasionalmente verificarsi capogiri o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate in adulti durante il trattamento con sacubitril/valsartan sono state ipotensione (17,6%), iperkaliemia (11,6%) e compromissione renale (10,1%) (vedere paragrafo 4.4). È stato riportato angioedema in pazienti trattati con sacubitril/valsartan (0,5%) (vedere la descrizione di eventi avversi selezionati).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e in ordini di frequenza, partendo dalle più frequenti, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto rara ($< 1/10\ 000$); non nota (la frequenza non può essere stabilita in base ai dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Categoria di frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperkaliemia*	Molto comune
	Ipokaliemia	Comune
	Ipoglicemia	Comune
	Iponatriemia	Non comune
Disturbi psichiatrici	Allucinazioni**	Rara
	Disturbi del sonno	Rara
	Paranoia	Molto rara
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Comune
	Cefalea	Comune
	Sincope	Comune
	Capogiro posturale	Non comune
	Mioclono	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	Comune
Patologie vascolari	Ipotensione*	Molto comune
	Ipotensione ortostatica	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
	Nausea	Comune
	Gastrite	Comune
	Angioedema intestinale	Molto rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Non comune
	Eruzione cutanea	Non comune
	Angioedema*	Non comune
Patologie renali e urinarie	Compromissione renale*	Molto comune
	Insufficienza renale (insufficienza renale, insufficienza renale acuta)	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Comune
	Astenia	Comune

*Vedere la descrizione di reazioni avverse selezionate

**Allucinazioni visive ed uditive incluse

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Angioedema

Angioedema è stato riportato in pazienti trattati con sacubitril/valsartan. Nello studio PARADIGM-HF, angioedema è stato riportato nello 0,5% dei pazienti trattati con sacubitril/valsartan rispetto allo 0,2% dei pazienti trattati con enalapril. Una maggiore incidenza di angioedema è stata osservata nei pazienti di etnia nera trattati con sacubitril/valsartan (2,4%) e enalapril (0,5%) (vedere paragrafo 4.4).

Iperkaliemia e potassio sierico

Nello studio PARADIGM-HF, iperkaliemia e concentrazioni di potassio sierico >5,4 mmol/l sono state riportate nell'11,6% e nel 19,7% dei pazienti trattati con sacubitril/valsartan e nel 14,0% e nel 21,1% dei pazienti trattati con enalapril, rispettivamente.

Pressione arteriosa

Nello studio PARADIGM-HF, ipotensione e pressione arteriosa sistolica bassa clinicamente rilevante (<90 mmHg e diminuzione dal basale >20 mmHg) sono state riportate nel 17,6% e nel 4,76% dei pazienti trattati con sacubitril/valsartan rispetto all'11,9% e il 2,67% dei pazienti trattati con enalapril, rispettivamente.

Compromissione renale

Nello studio PARADIGM-HF, una compromissione renale è stata riportata nel 10,1% dei pazienti trattati con sacubitril/valsartan e nell'11,5% dei pazienti trattati con enalapril.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di sacubitril/valsartan è stata confermata nello studio PANORAMA-HF, studio di 52 settimane, randomizzato, di controllo attivo verso enalapril, su 375 pazienti pediatrici con insufficienza cardiaca (IC) di età da 1 mese a <18 anni. I 215 pazienti trasferiti nello studio di estensione in aperto a lungo termine (studio PANORAMA-HF OLE) sono stati trattati per una mediana di 2,5 anni, fino a un massimo di 4,5 anni. Il profilo di sicurezza osservato in entrambi gli studi è stato simile a quello osservato nei pazienti adulti. I dati di sicurezza in pazienti di età da 1 mese a <1 anno sono stati limitati.

I dati di sicurezza disponibili in pazienti pediatrici con compromissione epatica moderata o con compromissione renale da moderata a severa sono limitati.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati limitati relativi al sovradosaggio nell'uomo. Una dose singola di 583 mg di sacubitril/617 mg di valsartan e dosi multiple di Neparvis 437 mg di sacubitril/463 mg di valsartan (14 giorni) sono state studiate in adulti volontari sani e sono state ben tollerate.

Il sintomo più probabile di un sovradosaggio è l'ipotensione, a causa dell'effetto di riduzione pressoria di sacubitril/valsartan. Si deve fornire un trattamento sintomatico.

È improbabile che il medicinale sia rimosso dall'emodialisi a causa del forte legame con le proteine plasmatiche (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina; bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARBs), altre associazioni, codice ATC: C09DX04

Meccanismo d'azione

Sacubitril/valsartan mostra di possedere il meccanismo di azione di un inibitore della neprilisina e del recettore dell'angiotensina mediante l'inibizione simultanea della neprilisina (endopeptidasi neutra, NEP) tramite LBQ657, il metabolita attivo del profarmaco sacubitril, e mediante il blocco del recettore dell'angiotensina II tipo-1 (AT1) tramite valsartan. I benefici cardiovascolari complementari di sacubitril/valsartan in pazienti con insufficienza cardiaca sono attribuiti all'incremento dei peptidi degradati dalla neprilisina, come i peptidi natriuretici (NP), tramite LBQ657 e alla simultanea inibizione degli effetti dell'angiotensina II, tramite valsartan. I NP esercitano i loro effetti mediante l'attivazione dei recettori legati alla membrana accoppiati all'enzima guanilil ciclasi, causando un aumento delle concentrazioni del secondo messaggero, guanosina monofosfato ciclica (cGMP), che può portare a vasodilatazione, natriuresi e diuresi, aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso ematico renale, inibizione del rilascio di renina e di aldosterone, riduzione dell'attività simpatica ed effetti antiipertrofici e antifibrotici.

Valsartan inibisce gli effetti dannosi cardiovascolari e renali dell'angiotensina II mediante il blocco selettivo del recettore AT1 e inibisce anche il rilascio di aldosterone dipendente dall'angiotensina II. Ciò previene l'attivazione mantenuta nel tempo del sistema renina-angiotensina-aldosterone che potrebbe provocare vasocostrizione, ritenzione di sodio renale e di fluidi, attivazione della crescita cellulare e proliferazione e, di conseguenza, rimodellamento cardiovascolare disadattivo.

Effetti farmacodinamici

Gli effetti farmacodinamici di sacubitril/valsartan sono stati valutati dopo somministrazioni di dosi singole e multiple in soggetti sani e in pazienti con insufficienza cardiaca e sono coerenti con l'inibizione simultanea della neprilisina e con il blocco del RAAS. In uno studio controllato verso valsartan della durata di 7 giorni in pazienti con frazione di eiezione ridotta (HFrEF), la somministrazione di sacubitril/valsartan ha determinato un incremento iniziale della natriuresi, un aumento del cGMP nelle urine e una diminuzione dei livelli plasmatici del peptide natriuretico proatriale medio-regionale (MR-proANP) e del frammento N terminale del pro-ormone del peptide natriuretico cerebrale (NT-proBNP) rispetto a valsartan. In uno studio della durata di 21 giorni in pazienti con HFrEF, sacubitril/valsartan ha aumentato significativamente l'ANP e il cGMP urinario e il cGMP plasmatico, e ha diminuito il NT-proBNP plasmatico, l'aldosterone e l'endotelina-1 rispetto al basale. Il recettore AT1 è stato anche bloccato, come evidenziato dall'aumento dell'attività della renina plasmatica e delle concentrazioni della renina nel plasma. Nello studio PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan ha diminuito il NT-proBNP plasmatico e aumentato il BNP plasmatico e il cGMP urinario rispetto a enalapril. Nello studio PANORAMA-HF, alle settimane 4 e 12 è stata osservata una riduzione di NT-proBNP verso il basale per sacubitril/valsartan (40,2% e 49,8%) e enalapril (18,0% e 44,9%). I livelli di NT-proBNP hanno continuato a diminuire oltre la durata dello studio, con una riduzione alla settimana 52 verso il basale di 65,1% per sacubitril/valsartan e 61,6% per enalapril verso il basale. Il BNP non è un marcatore adeguato dell'insufficienza cardiaca nei pazienti trattati con sacubitril/valsartan perchè il BNP è un substrato della neprilisina (vedere paragrafo 4.4). Il NT-proBNP non è un substrato della neprilisina e di conseguenza è un marcatore più adeguato.

In uno studio clinico approfondito sul QTc in soggetti sani di sesso maschile, dosi singole di sacubitril/valsartan 194 mg di sacubitril/206 mg di valsartan e 583 mg di sacubitril/617 mg di valsartan non hanno avuto effetto sulla ripolarizzazione cardiaca.

La neprilisina è uno dei molteplici enzimi coinvolti nella clearance dell'amiloide- β (A β) dal tessuto cerebrale e dal fluido cerebrospinale (CSF). La somministrazione di sacubitril/valsartan 194 mg di sacubitril/206 mg di valsartan una volta al giorno per due settimane in soggetti sani è stata associata a un aumento della A β 1-38 nel CSF rispetto al placebo; non ci sono state modifiche delle concentrazioni di A β 1-40 e 1-42 nel CSF. Non è nota la rilevanza clinica di queste evidenze (vedere paragrafo 5.3).

Efficacia e sicurezza clinica

I dosaggi di 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg e 97 mg/103 mg sono indicati in alcune pubblicazioni come 50 mg, 100 mg e 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, lo studio pilota di fase 3, era uno studio multinazionale randomizzato, in doppio cieco su 8 442 pazienti che ha confrontato sacubitril/valsartan rispetto a enalapril, entrambi somministrati a pazienti adulti con insufficienza cardiaca cronica, classe NYHA II-IV e ridotta frazione di eiezione (frazione di eiezione ventricolare [LVEF] $\leq 40\%$, corretta successivamente a $\leq 35\%$) in aggiunta ad altra terapia per l'insufficienza cardiaca. L'obiettivo primario era un obiettivo composito di morte cardiovascolare (CV) o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (HF). I pazienti con PAS < 100 mmHg, compromissione renale severa (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) e compromissione epatica severa sono stati esclusi allo screening e pertanto non sono stati studiati prospetticamente.

Prima di partecipare allo studio, i pazienti sono stati trattati con la terapia standard che comprendeva ACE inibitori/ARB ($> 99\%$), beta bloccanti (94%), antagonisti dei mineralcorticoidi (58%) e diuretici (82%). La durata media del follow-up è stata 27 mesi e i pazienti sono stati trattati fino a 4,3 anni.

Ai pazienti è stato richiesto di interrompere la terapia in corso con ACE inibitore o con ARB e di entrare in un periodo di run-in sequenziale in singolo cieco durante il quale i pazienti sono stati trattati con enalapril 10 mg due volte al giorno, seguito da un trattamento in singolo cieco con sacubitril/valsartan 100 mg due volte al giorno, con l'incremento della dose a 200 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.8 per le sospensioni durante questo periodo). I pazienti sono stati quindi randomizzati nel periodo in doppio cieco dello studio durante il quale sono stati trattati con sacubitril/valsartan 200 mg o con enalapril 10 mg due volte al giorno [sacubitril/valsartan (n=4 209); enalapril (n=4 233)].

L'età media della popolazione studiata era 64 anni e il 19% era di età pari o superiore ai 75 anni. Al momento della randomizzazione, il 70% dei pazienti era di classe NYHA II, il 24% di classe III e lo 0,7% di classe IV. La LVEF media era 29% e ci sono stati 963 pazienti (11,4%) con una LVEF basale $> 35\%$ e $\leq 40\%$.

Nel gruppo di trattamento con sacubitril/valsartan, alla fine dello studio il 76% dei pazienti è rimasto in trattamento con la dose ottimale di 200 mg due volte al giorno (dose media giornaliera di 375 mg). Nel gruppo di trattamento con enalapril, alla fine dello studio il 75% dei pazienti è rimasto in trattamento con la dose ottimale di 10 mg due volte al giorno (dose media giornaliera di 18,9 mg).

Sacubitril/valsartan è risultato superiore a enalapril, riducendo il rischio di morte cardiovascolare e le ospedalizzazioni da insufficienza cardiaca al 21,8% rispetto al 26,5% per i pazienti trattati con enalapril. La riduzione assoluta del rischio è stata del 4,7% per l'endpoint composito di morte CV o di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (HF), 3,1% per la sola componente morte CV e 2,8% per la sola componente prima ospedalizzazione per HF. La riduzione del rischio relativo è stata del 20% rispetto a enalapril (vedere Tabella 3). Questo effetto è stato osservato precocemente e si è mantenuto durante la durata dello studio (vedere Figura 1). Entrambe le componenti hanno contribuito alla riduzione del rischio. La morte improvvisa rappresentava il 45% delle morti cardiovascolari ed è stata ridotta del 20% nei pazienti trattati con sacubitril/valsartan rispetto ai pazienti trattati con enalapril (hazard ratio [HR] 0,80, p=0,0082). L'insufficienza di pompa rappresentava il 26% delle morti cardiovascolari ed è stata ridotta del 21% nei pazienti trattati con sacubitril/valsartan rispetto ai pazienti trattati con enalapril (HR 0,79, p=0,0338).

Questa riduzione del rischio è stata osservata in modo costante in tutti i sottogruppi compresi genere, età, etnia, provenienza geografica, classe NYHA (II/III), frazione di eiezione, funzione renale, storia di diabete o di ipertensione, precedente terapia per l'insufficienza cardiaca e fibrillazione atriale.

Sacubitril/valsartan ha migliorato la sopravvivenza con una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause del 2,8% (sacubitril/valsartan, 17%, enalapril, 19,8%). La riduzione del rischio relativo è stata del 16% rispetto a enalapril (vedere Tabella 3).

Tabella 3 Effetto del trattamento sull'endpoint primario composito, sui suoi componenti e sulla mortalità per tutte le cause nel corso di un follow-up mediano di 27 mesi

	Sacubitril/valsartan N=4,187 [#] n (%)	Enalapril N=4 212 [#] n (%)	Hazard ratio (IC 95%)	Riduzione del rischio relativo	p-value ***
Endpoint primario composito di morte CV e di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Componenti individuali dell'endpoint primario composito					
Morte CV**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Endpoint secondario					
Mortalità per tutte le cause	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

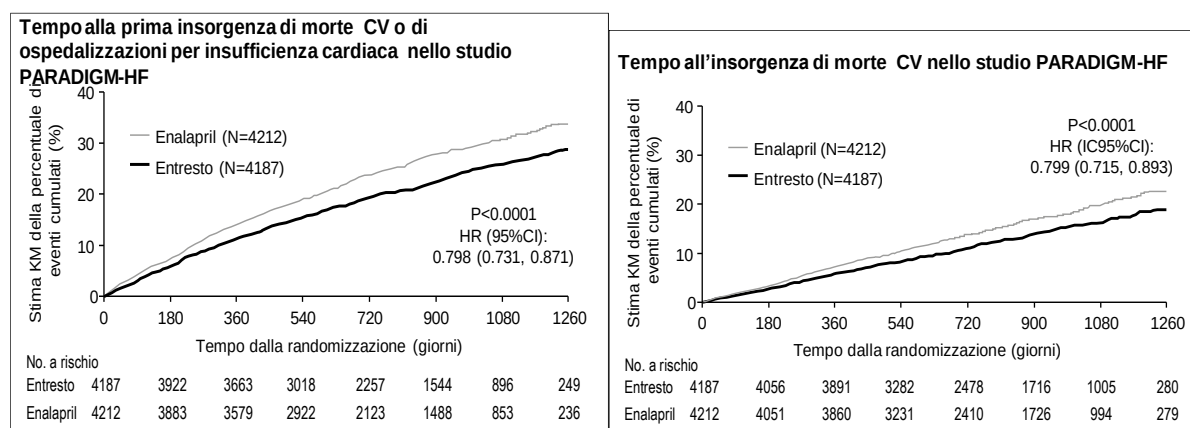
*L'endpoint primario era definito come il tempo al primo evento di morte CV o di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

**La morte CV comprende tutti i pazienti deceduti fino alla data limite indipendentemente da precedente ospedalizzazione.

*** p-value 1-coda

[#] Serie complete di analisi

Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per l'endpoint primario composito e per il componente morte CV



TITRATION

TITRATION era uno studio di sicurezza e tollerabilità della durata di 12 settimane condotto in 538 pazienti con insufficienza cardiaca cronica (classe NYHA II-IV) e disfunzione sistolica (frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 35\%$) mai trattati con terapia con ACE inibitore o ARB o in trattamento con dosi diverse di ACE inibitori o ARB prima dell'arruolamento nello studio. I pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di sacubitril/valsartan di 50 mg due volte al giorno e sono stati titolati fino a 100 mg due volte al giorno, quindi alla dose ottimale di 200 mg al giorno con uno schema di titolazione di 3 settimane o di 6 settimane.

Un numero maggiore di pazienti che non erano mai stati trattati con precedente terapia con ACE inibitore o ARB o che erano in terapia con basse dosi (equivalente a <10 mg di enalapril/die), sono stati in grado di raggiungere e mantenere la dose di 200 mg di sacubitril/valsartan quando l'aumento della dose era stato raggiunto in 6 settimane (84,8%) rispetto a 3 settimane (73,6%). Complessivamente, il 76% dei pazienti ha raggiunto e mantenuto la dose ottimale di sacubitril/valsartan di 200 mg due volte al giorno senza alcuna interruzione della dose o riduzione del dosaggio per 12 settimane.

Popolazione pediatrica

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, uno studio di fase 3, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco che ha confrontato sacubitril/valsartan e enalapril su 375 pazienti pediatrici di età da 1 mese a <18 anni con insufficienza cardiaca dovuta ad una disfunzione sistolica ventricolare sinistra sistemica ($LVEF \leq 45\%$ o frazione di accorciamento $\leq 22,5\%$). L'obiettivo primario era di determinare la superiorità di sacubitril/valsartan rispetto ad enalapril in pazienti pediatrici con IC dopo 52 settimane di trattamento, basato su un endpoint primario "global rank". L'endpoint primario "global rank" è stato tratto classificando i pazienti (con esito da peggiore a migliore) in base a eventi clinici come morte, inizio di supporto meccanico di sopravvivenza, lista per trapianto urgente di cuore, peggioramento di HF, misurazione della capacità funzionale (punteggi NYHA/ROSS), e pazienti che riportavano sintomi di IC (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Pazienti con cardiomiopatia ventricolare destra o con ventricolo unico e con cardiomiopatia restrittiva o ipertrofica sono stati esclusi dallo studio. La dose target di mantenimento di sacubitril/valsartan era 2,3 mg/kg due volte al giorno in pazienti pediatrici di età da 1 mese a <1 anno e 3,1 mg/kg due volte al giorno in pazienti di età da 1 to <18 anni con una dose massima di 200 mg due volte al giorno. La dose target di mantenimento di enalapril era 0,15 mg/kg due volte al giorno in pazienti pediatrici di età da 1 mese a <1 anno e 0,2 mg/kg due volte al giorno in pazienti di età da 1 a <18 anni con una dose massima di 10 mg due volte al giorno.

Nello studio, 9 pazienti avevano età da 1 mese a <1 anno, 61 pazienti da 1 anno a <2 anni, 85 pazienti avevano età da 2 a <6 anni e 220 pazienti avevano età da 6 a <18 anni. Al basale, il 15,7% dei pazienti era di classe NYHA/ROSS I, il 69,3% era di classe II, il 14,4% era di classe III e lo 0,5% era di classe IV. La LVEF media era del 32%. Le cause sottostanti più comuni di insufficienza cardiaca erano correlate a cardiomiopatia (63,5%). Prima della partecipazione allo studio, i pazienti erano trattati più comunemente con ACE inibitori/ARB (93%), betabloccanti (70%), antagonisti dell'aldosterone (70%), e diuretici (84%).

Il Mann-Whitney Odds dell'endpoint primario "global rank" era 0,907 (95% IC 0,72, 1,14), numericamente a favore di sacubitril/valsartan (vedere Tabella 4). Sacubitril/valsartan ed enalapril hanno mostrato miglioramenti rilevanti clinicamente comparabili per gli endpoints secondari di classe NYHA/ROSS e per le variazioni del punteggio PGIS rispetto al basale. Alla settimana 52, le variazioni di classe funzionale NYHA/ROSS dal basale sono stati: migliorato nel 37,7% e 34,0%; immutato nel 50,6% e 56,6%; peggiorato nel 11,7% e 9,4% dei pazienti rispettivamente per sacubitril/valsartan ed enalapril. Similmente, le variazioni dal basale del punteggio PGIS sono stati: migliorato nel 35,5% e 34,8%; immutato nel 48,0% e 47,5%; peggiorato nel 16,5% e 17,7% dei pazienti rispettivamente per sacubitril/valsartan ed enalapril. NT-proBNP è stato sostanzialmente ridotto dal basale in entrambi i gruppi di trattamento. La grandezza di riduzione di NT-proBNP con Neparvis è stata simile a quella osservata in pazienti adulti con insufficienza cardiaca di PARADIGM-HF. Poiché sacubitril/valsartan nello studio PARADIGM-HF ha migliorato gli esiti clinici e ridotto NT-proBNP, le riduzioni di NT-proBNP, associate ai miglioramenti sintomatici e funzionali rispetto al basale osservati nello studio PANORAMA-HF, sono state considerate una base ragionevole per dedurre i benefici clinici in pazienti pediatrici con insufficienza cardiaca. La numerosità dei pazienti di età inferiore a 1 anno era troppo bassa per valutare l'efficacia di sacubitril/valsartan in questo gruppo di età.

Tabella 4 Effetto del trattamento in PANORAMA-HF l'endpoint primario "global rank"

	Sacubitril/valsartan N=187	Enalapril N=188	Effetto del trattamento
Endpoint primario "global rank"	Probabilità di esito favorevole (%)*	Probabilità di esito favorevole (%)*	Odds** (95% IC)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

* La probabilità di esito favorevole o probabilità di Mann-Whitney (MWP) per il trattamento dato è stata stimata in base alla percentuale di successi nei confronti a coppie del punteggio di classifica globale tra pazienti trattati con sacubitril/valsartan rispetto ai pazienti trattati con enalapril (ogni punteggio più alto conta come un successo e ogni punteggio uguale conta come mezzo successo).

**Le probabilità di Mann Whitney sono state calcolate come MWP stimato per enalapril diviso per l'MWP stimato per sacubitril/valsartan, con quota <1 a favore di sacubitril/valsartan e >1 a favore di enalapril.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il valsartan contenuto in sacubitril/valsartan è più biodisponibile rispetto al valsartan in altre formulazioni in compresse disponibili in commercio; il quantitativo di 26 mg, 51 mg e 103 mg di valsartan in sacubitril/valsartan è equivalente a 40 mg, 80 mg e 160 mg di valsartan in altre formulazioni in compresse disponibili in commercio, rispettivamente.

Popolazione adulta

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, sacubitril/valsartan si dissocia in valsartan e nel profarmaco sacubitril. Sacubitril è ulteriormente metabolizzato a LBQ657, il metabolita attivo. Questi raggiungono il picco di concentrazione plasmatica in 2 ore, 1 ore e 2 ore, rispettivamente. Si stima che la biodisponibilità assoluta orale di sacubitril e di valsartan sia più del 60% e del 23%, rispettivamente.

A seguito della duplice somministrazione giornaliera di sacubitril/valsartan, i livelli allo stato stazionario di sacubitril, LBQ657 e valsartan sono raggiunti in tre giorni. Allo stato stazionario, sacubitril e valsartan non si accumulano in modo significativo, mentre LBQ657 ha un accumulo di 1,6 volte. La somministrazione con il cibo non ha un impatto clinicamente significativo sulle esposizioni sistemiche di sacubitril, LBQ657 e valsartan. Sacubitril/valsartan può pertanto essere somministrato con o senza cibo.

Distribuzione

Sacubitril, LBQ657 e valsartan sono altamente legati alle proteine plasmatiche (94-97%). Sulla base del confronto tra l'esposizione nel plasma e nel CSF, LBQ657 attraversa la barriera ematoencefalica in misura limitata (0,28%). Il volume medio apparente di distribuzione di valsartan e di sacubitril è stato da 75 litri a 103 litri, rispettivamente.

Biotrasformazione

Sacubitril è prontamente convertito a LBQ657 mediante le carboxilesterasi 1b e 1c; LBQ657 non è ulteriormente metabolizzato in modo significativo. Valsartan è minimamente metabolizzato in quanto solo circa il 20% della dose viene recuperata in forma di metaboliti. Un metabolita idrossilato di valsartan è stato identificato nel plasma a basse concentrazioni (<10%).

Poiché il metabolismo di sacubitril e di valsartan mediato dall'enzima CYP450 è minimo, non è previsto che la farmacocinetica sia influenzata dalla co-somministrazione con medicinali che abbiano effetto sugli enzimi del CYP450.

Studi sul metabolismo *in vitro* indicano che il potenziale di interazioni farmacologiche a livello del CYP450 è basso poiché il metabolismo di sacubitril/valsartan mediato dagli enzimi CYP450 è limitato. Sacubitril/valsartan non induce o inibisce gli enzimi CYP450.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale, il 52-68% di sacubitril (principalmente come LBQ657) e circa il 13% di valsartan e dei suoi metaboliti sono escreti nelle urine; il 37-48% di sacubitril (principalmente come LBQ657) e l'86% di valsartan e dei suoi metaboliti sono escreti nelle feci.

Sacubitril, LBQ657 e valsartan sono eliminati dal plasma con un tempo di dimezzamento di eliminazione medio ($T_{1/2}$) di circa 1,43 ore, 11,48 ore e 9,90 ore, rispettivamente.

Linearità/Non linearità

Le farmacocinetiche di sacubitril, LBQ657 e valsartan sono state approssimativamente lineari nell'ambito di un intervallo di dose di sacubitril/valsartan da 24 mg di sacubitril/26 mg di valsartan a 97 mg di sacubitril/103 mg di valsartan.

Popolazioni speciali

Anziani

Nei soggetti di età superiore ai 65 anni, l'esposizione a LBQ657 e a valsartan è aumentata del 42% e del 30%, rispettivamente, rispetto a soggetti più giovani.

Compromissione renale

È stata osservata una correlazione tra la funzione renale e l'esposizione sistemica di LBQ657 in pazienti con compromissione renale da lieve a severa. L'esposizione di LBQ657 in pazienti con compromissione renale moderata ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e severa ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) è stata 1,4 volte e 2,2 volte superiore in confronto a pazienti con compromissione renale lieve ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), che è il gruppo più ampio di pazienti arruolato nello studio PARADIGM-HF). L'esposizione di valsartan è risultata simile in pazienti con compromissione renale moderata e severa in confronto a pazienti con lieve compromissione renale lieve. Non sono stati condotti studi nei pazienti sottoposti a dialisi. Tuttavia LBQ657 e valsartan si legano ampiamente alle proteine plasmatiche e pertanto è improbabile che possano essere eliminati in modo efficace dalla dialisi.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve e a moderata, l'esposizione a sacubitril è aumentata di 1,5 e di 3,4 volte, quella di LBQ657 è aumentata di 1,5 e 1,9 volte e quella di valsartan è aumentata di 1,2 e 2,1 volte, rispettivamente, in confronto a soggetti sani. Tuttavia, in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, le esposizioni di concentrazioni libere di LBQ657 sono aumentate di 1,47 e di 3,08 volte, rispettivamente, e le esposizioni di concentrazioni libere di valsartan sono aumentate di 1,09 e di 2,20 volte, rispettivamente in confronto a soggetti sani.

Sacubitril/valsartan non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa, cirrosi biliare e colestasi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Effetto legato al genere

La farmacocinetica di sacubitril/valsartan (sacubitril, LBQ657 e valsartan) è risultata simile tra soggetti di sesso maschile e femminile.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di sacubitril/valsartan è stata valutata in pazienti pediatrici con insufficienza cardiaca di età da 1 mese a <1 anno e da 1 anno a <18 anni ed ha indicato che il profilo farmacocinetico di sacubitril/valsartan in pazienti pediatrici ed adulti è simile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici (inclusi gli studi con i componenti sacubitril e valsartan e/o sacubitril/valsartan) non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e fertilità.

Fertilità, riproduzione e sviluppo

Il trattamento di sacubitril/valsartan durante la fase di organogenesi ha determinato un aumento della mortalità embrionofetale nel ratto a dosi ≥ 49 mg di sacubitril/51 mg di valsartan/kg/die ($\leq 0,72$ volte la massima dose raccomandata nell'uomo [MRHD] sulla base dell'AUC) e nel coniglio a dosi $\geq 4,9$ mg di sacubitril/5,1 mg di valsartan/kg/die (2 e 0,03 volte la MRHD sulla base dell'AUC di valsartan e di LBQ657, rispettivamente). È teratogeno sulla base di una bassa incidenza di idrocefalia fetale, associata a dosi tossiche per la madre, che è stata osservata nel coniglio a una dose di sacubitril/valsartan $\geq 4,9$ mg di sacubitril/5,1 mg di valsartan/kg/die. Anomalie cardiovascolari (principalmente cardiomegalia) sono state osservate nei feti di coniglio a dosi non tossiche per la madre (1,46 mg di sacubitril/1,54 mg di valsartan/kg/die). Un lieve aumento di due variazioni scheletriche fetali (sternobro deforme, ossificazione bipartita dello sternobro) è stato osservato in conigli a una dose di sacubitril/valsartan di 4,9 mg di sacubitril/5,1 mg di valsartan/kg/die. Gli effetti avversi embrionofetali di sacubitril/valsartan sono attribuiti all'attività di antagonista del recettore dell'angiotensina (vedere paragrafo 4.6).

Il trattamento con sacubitril durante la fase di organogenesi ha determinato mortalità embrionofetale e tossicità embrionofetale (riduzione del peso corporeo fetale e malformazioni scheletriche) nel coniglio a dosi associate a tossicità per la madre (500 mg/kg/die; 5,7 volte la MRHD sulla base dell'AUC di LBQ657). Un lieve ritardo generalizzato di ossificazione è stato osservato a dosi $> 50^0$ mg/kg/die. Questa evidenza non è considerata come avversa. Non è stata osservata nessuna evidenza di tossicità embrionofetale o di teratogenicità nel ratto trattato con sacubitril. Il livello senza effetti avversi osservati di tipo embrionofetale (NOAEL) per sacubitril è stato di almeno 750 mg/kg/die nel ratto e 200 mg/kg/die nel coniglio (2,2 volte la MRHD sulla base dell'AUC di LBQ657).

Studi sullo sviluppo pre e post natale nel ratto condotti con alte dosi di sacubitril fino a 750 mg/kg/die (2,2 volte la MRHD sulla base dell'AUC) e con dosi di valsartan fino a 600 mg/kg/die (0,86 volte la MRHD sulla base dell'AUC) indicano che il trattamento con sacubitril/valsartan durante l'organogenesi, la gravidanza e l'allattamento può influenzare lo sviluppo e la sopravvivenza della prole.

Altre evidenze precliniche

Sacubitril/valsartan

Gli effetti di sacubitril/valsartan sulle concentrazioni di amiloide- β nel CSF e nel tessuto cerebrale sono stati valutati in scimmie cynomolgus giovani (2-4 anni) trattate con sacubitril/valsartan (24 mg di sacubitril/26 mg di valsartan/kg/die) per due settimane. In questo studio, la clearance della A β nel CSF in scimmie cynomolgus era ridotta, con aumento dei livelli di A β 1-40, 1-42 e 1-38 nel CSF; non vi era un corrispondente aumento dei livelli di A β a livello cerebrale. Non sono stati osservati aumenti di A β 1-40 e di 1-42 nel CSF in uno studio nell'uomo su volontari sani della durata di due settimane (vedere paragrafo 5.1). Inoltre in uno studio tossicologico in scimmie cynomolgus trattate con sacubitril/valsartan alla dose di 146 mg di sacubitril/154 mg di valsartan/kg/die per 39 settimane, non c'è stata evidenza di presenza di placche di amiloide nel tessuto cerebrale. Il contenuto di amiloide non è stato tuttavia misurato quantitativamente in questo studio.

Sacubitril

In ratti giovani trattati con sacubitril (da 7 a 70 giorni dopo la nascita), c'è stata una riduzione dello sviluppo della massa ossea e della crescita ossea correlata all'età con una esposizione pari a circa 2 volte l'AUC al metabolita attivo di sacubitril, LBQ657, sulla base di una dose clinica pediatrica di sacubitril/valsartan di 3,1 mg/kg due volte al giorno. Il meccanismo di questi risultati nei ratti giovani, e di conseguenza la rilevanza per la popolazione pediatrica umana, non è nota. Uno studio in ratti adulti ha mostrato solo un minimo effetto transitorio inibitorio sulla densità minerale ossea ma non su altri parametri relativi alla crescita ossea, che suggerisce che non ci sia alcun effetto rilevante di sacubitril sull'osso nella popolazione di pazienti adulti in condizioni normali. Tuttavia non può essere esclusa una lieve transitoria interferenza di sacubitril nella fase iniziale di guarigione della frattura negli adulti. I dati clinici in pazienti pediatrici (studio PANORAMA-HF) non hanno mostrato evidenza che sacubitril/valsartan abbia un impatto su peso corporeo, altezza, circonferenza cranica e frequenza di fratture. La densità ossea non è stata misurata nello studio. I dati a lungo termine nei pazienti pediatrici (studio PANORAMA-HF OLE) non hanno evidenziato effetti avversi di sacubitril/valsartan sulla crescita ossea o sulla frequenza delle fratture.

Valsartan

In ratti giovani trattati con valsartan (da 7 a 70 giorni dopo la nascita), dosi di 1 mg/kg/die hanno prodotto cambiamenti renali persistenti e irreversibili costituiti da nefropatia tubolare (talvolta accompagnata da necrosi epiteliale tubulare) e dilatazione pelvica. Questi cambiamenti renali rappresentano un atteso effetto farmacologico esagerato degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e degli antagonisti dei recettori di tipo I dell'angiotensina II; tali effetti si osservano se i ratti sono trattati durante i primi 13 giorni di vita. Questo periodo coincide con 36 settimane di gestazione nel genere umano, che potrebbe estendersi occasionalmente fino a 44 settimane dopo il concepimento. La maturazione renale funzionale è un processo continuo entro il primo anno di vita negli umani. Di conseguenza, non può essere esclusa una rilevanza clinica nei pazienti pediatrici di età inferiore a 1 anno, mentre i dati preclinici non indicano problemi di sicurezza per i pazienti pediatrici di età superiore a 1 anno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione
Crospovidone, tipo A
Magnesio stearato
Talco
Silice colloidale anidra

Rivestimento

Neparvis 24 mg/26 mg compresse rivestite con film

Ipromellosa, tipo di sostituzione 2910 (3 mPa·s)

Titanio diossido (E171)

Macrogol (4000)

Talco

Ferro ossido rosso (E172)

Ferro ossido nero (E172)

Neparvis 49 mg/51 mg compresse rivestite con film

Ipromellosa, tipo di sostituzione 2910 (3 mPa·s)

Titanio diossido (E171)

Macrogol (4000)

Talco

Ferro ossido rosso (E172)

Ferro ossido giallo (E172)

Neparvis 97 mg/103 mg compresse rivestite con film

Ipromellosa, tipo di sostituzione 2910 (3 mPa·s)

Titanio diossido (E171)

Macrogol (4000)

Talco

Ferro ossido rosso (E172)

Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVDC.

Neparvis 24 mg/26 mg compresse rivestite con film

Confezioni: 14, 20, 28, o 56 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 196 (7 confezioni da 28) compresse rivestite con film.

Neparvis 49 mg/51 mg compresse rivestite con film

Confezioni: 14, 20, 28 o 56 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56) o 196 (7 confezioni da 28) compresse rivestite con film.

Neparvis 97 mg/103 mg compresse rivestite con film

Confezioni: 14, 20, 28 o 56 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 168 (3 confezioni da 56) o 196 (7 confezioni da 28) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neparvis 24 mg/26 mg compresse rivestite con film

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

Neparvis 49 mg/51 mg compresse rivestite con film

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

Neparvis 97 mg/103 mg compresse rivestite con film

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 maggio 2016
Data del rinnovo più recente: 11 febbraio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Neparvis 6_mg/6_mg granulato in capsule da aprire
Neparvis 15_mg/16_mg granulato in capsule da aprire

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Neparvis 6_mg/6_mg granulato in capsule da aprire

Ogni capsula contiene quattro granuli equivalenti a 6,1 mg di sacubitril e 6,4 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

Neparvis 15 mg/16 mg granulato in capsule da aprire

Ogni capsula contiene dieci granuli equivalenti a 15,18 mg di sacubitril e 16,07 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato in capsule da aprire (granulato in capsula)

I granuli sono di colore da bianco a leggermente giallo, di forma rotonda biconvessa e approssimativamente 2 mm di diametro. Essi sono forniti in capsule dure che devono essere aperte prima della somministrazione.

Neparvis 6_mg/6_mg granulato in capsule da aprire

La capsula consiste in una testa di colore bianco, marcata con "04" in rosso e di un corpo trasparente, marcato con "NVR" in rosso. Una freccia è stampata sia sul corpo sia sulla testa.

Neparvis 15 mg/16 mg granulato in capsule da aprire

La capsula consiste in una testa di colore giallo, marcata con "10" in rosso e di un corpo trasparente, marcato con "NVR" in rosso. Una freccia è stampata sia sul corpo sia sulla testa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Insufficienza cardiaca pediatrica

Neparvis è indicato in bambini ed adolescenti da un anno di età in poi per il trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica con disfunzione sistolica ventricolare sinistra (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Considerazioni generali

Neparvis non deve essere somministrato in associazione ad un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o un bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB). A causa del rischio potenziale di angioedema quando è utilizzato in concomitanza con un ACE inibitore, non deve essere iniziato per almeno 36 ore dopo la sospensione della terapia con ACE inibitore (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

Il valsartan contenuto in Neparvis ha una biodisponibilità maggiore rispetto al valsartan in altre formulazioni in compressa in commercio (vedere paragrafo 5.2).

Nel caso venga dimenticata una dose, il paziente deve assumere la dose successiva quando previsto.

Insufficienza cardiaca pediatrica

La tabella 1 mostra la dose raccomandata per i pazienti pediatrici. La dose raccomandata deve essere assunta per via orale due volte al giorno. La dose deve essere aumentata ogni 2-4 settimane fino alla dose target, in base alla tollerabilità del paziente.

La dose più bassa raccomandata è 6 mg/6 mg. Le dosi possono essere arrotondate per eccesso o per difetto verso la combinazione più vicina di capsule intere da 6 mg/6 mg e/o 15 mg/16 mg. Quando si arrotonda la dose per eccesso o per difetto durante la fase di aumento della titolazione, si deve considerare di garantire un aumento progressivo fino alla dose target.

Per pazienti che pesano più di 40 kg può essere usato Neparvis compresse rivestite con film

Tabella 1 Titolazione raccomandata della dose

Peso del paziente	Da somministrare due volte al giorno			
	Dose iniziale dimezzata*	Dose iniziale	Dose intermedia	Dose target
Pazienti pediatrici meno di 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Pazienti pediatrici di almeno 40 kg e meno di 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pazienti pediatrici di almeno 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Dimezzare la dose iniziale è raccomandato in pazienti che non hanno assunto un ACE inibitore o un ARB o che hanno assunto basse dosi di questi medicinali, pazienti che hanno compromissione renale (Velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] <60 ml/min/1,73 m²) e pazienti che hanno compromissione epatica moderata (vedere popolazioni speciali).

[#]0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg e 3,1 mg/kg si riferiscono alla quantità combinata di sacubitril/valsartan e son da somministrare utilizzando i granuli.

In pazienti che attualmente non assumono un ACE inibitore o un ARB o che assumono basse dosi di questi medicinali, è raccomandata la metà della dose iniziale. Per pazienti pediatrici che pesano da 40 kg a meno di 50 kg, è raccomandata una dose iniziale di 0,8 mg/kg due volte al giorno (somministrata come granuli). Dopo aver iniziato, la dose deve essere aumentata fino alla dose iniziale standard seguendo la titolazione raccomandata della dose in Tabella 1 e adattata ogni 3-4 settimane.

Ad esempio, un paziente pediatrico del peso di 25 kg che non ha precedentemente assunto un ACE inibitore deve iniziare con metà della dose iniziale standard, che corrisponde a 20 mg ($25 \text{ kg} \times 0,8 \text{ mg/kg}$) due volte al giorno, somministrata come granulato. Arrotondato al numero più vicino di capsule intere, ciò corrisponde a 2 capsule da 6 mg/6 mg di sacubitril/valsartan due volte al giorno.

Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con livello di potassio serico $>5,3 \text{ mmol/l}$ o con PAS $<5^{\circ}$ percentile per l'età del paziente. Se i pazienti sviluppano problemi di tollerabilità (PAS $<5^{\circ}$ percentile per l'età del paziente, ipotensione sintomatica, iperkaliemia, disfunzione renale), è raccomandato un adattamento dei medicinali concomitanti, una temporanea titolazione al ribasso o una sospensione di Neparvis (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con lieve compromissione renale (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²).

La metà della dose iniziale deve essere considerata nei pazienti con moderata compromissione renale (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²). Poiché c'è una esperienza clinica molto limitata in pazienti con compromissione renale severa (eGFR $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 5.1), Neparvis deve essere usato con cautela ed è raccomandata la metà della dose iniziale. In pazienti pediatrici che pesano da 40 kg a meno di 50 kg, è raccomandata una dose iniziale di 0,8 mg/kg due volte al giorno. Dopo aver iniziato, la dose deve essere aumentata seguendo la titolazione raccomandata della dose ogni 2-4 settimane.

Non vi è esperienza in pazienti con malattia renale allo stadio terminale e l'uso di Neparvis non è raccomandato.

Compromissione epatica

Non è richiesto un aggiustamento della dose quando Neparvis è somministrato a pazienti con lieve compromissione epatica (classificazione Child-Pugh A).

Vi è una limitata esperienza clinica in pazienti con compromissione epatica moderata (classificazione Child-Pugh B) o con valori di aspartato transaminasi (AST)/alanina transaminasi (ALT) più di due volte il limite superiore dell'intervallo di normalità. Neparvis deve essere usato con cautela in questi pazienti ed è raccomandata la metà della dose iniziale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). In pazienti pediatrici che pesano da 40 kg a meno di 50 kg, è raccomandata una dose iniziale di 0,8 mg/kg due volte al giorno. Dopo aver iniziato, la dose deve essere aumentata seguendo la titolazione raccomandata della dose ogni 2-4 settimane.

Neparvis è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa, cirrosi biliare e colestasi (classificazione Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Neparvis nei bambini di età inferiore a 1 anno non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Uso orale.

I granuli di Neparvis vengono somministrati aprendo la capsula e cospargendo il contenuto su una piccola quantità di cibo morbido (da 1 a 2 cucchiaini). Il cibo contenente i granuli deve essere consumato immediatamente. I pazienti possono ricevere le capsule da 6 mg/6 mg (capsula bianca) o da 15 mg/16 mg (capsula gialla) o entrambe per raggiungere le dosi richieste (vedere paragrafo 6.6). La capsula non deve essere ingerita. I gusci vuoti devono essere gettati dopo l'uso e non ingeriti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Uso concomitante di ACE inibitori (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Neparvis non deve essere somministrato fino a 36 ore dopo la sospensione della terapia con ACE inibitore.
- Storia nota di angioedema correlato a precedente terapia con ACE inibitore o ARB (vedere paragrafo 4.4).
- Angioedema ereditario o idiopatico (vedere paragrafo 4.4).
- Uso concomitante di medicinali contenenti aliskiren in pazienti con diabete mellito o in pazienti con compromissione renale ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Compromissione epatica severa, cirrosi biliare e colestasi (vedere paragrafo 4.2).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Duplica blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

- L'associazione di sacubitril/valsartan con un ACE inibitore è controindicata a causa dell'aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3). Sacubitril/valsartan non deve essere iniziato fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose della terapia con ACE inibitore. Se il trattamento con sacubitril/valsartan viene interrotto, la terapia con ACE inibitore non deve essere iniziata fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).
- L'associazione di sacubitril/valsartan con inibitori diretti della renina come aliskiren non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). L'associazione di sacubitril/valsartan con medicinali contenenti aliskiren è controindicata in pazienti con diabete mellito o in pazienti con compromissione renale ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).
- Neparvis contiene valsartan e pertanto non deve essere co-somministrato con un altro medicinale contenente ARB (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Ipotensione

Il trattamento non deve essere iniziato a meno che il valore della PAS sia $\geq 100 \text{ mmHg}$ per pazienti adulti o PAS $\geq 5^{\circ}$ percentile per l'età del paziente pediatrico. I pazienti con PAS inferiori a questi valori non sono stati studiati (vedere paragrafo 5.1). Sono stati riportati casi di ipotensione sintomatica in pazienti adulti trattati con sacubitril/valsartan durante gli studi clinici (vedere paragrafo 4.8), specialmente in pazienti di età ≥ 65 anni, in pazienti con malattia renale e in pazienti con bassa PAS ($< 112 \text{ mmHg}$). Quando si inizia la terapia o durante la titolazione della dose di sacubitril/valsartan, la pressione del sangue deve essere monitorata di routine. Se si verifica ipotensione, si raccomanda una temporanea riduzione della dose o la sospensione di sacubitril/valsartan (vedere paragrafo 4.2). Si deve considerare un aggiustamento del dosaggio dei diuretici, degli antipertensivi concomitanti e il trattamento di altre cause di ipotensione (es. ipovolemia). È più probabile che l'ipotensione sintomatica insorga se il paziente è stato volume depleto, es. da terapia diuretica, restrizioni saline dietetiche, diarrea o vomito. La deplezione di sodio e/o volume deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con sacubitril/valsartan, tuttavia, tale azione correttiva deve essere attentamente valutata rispetto al rischio di un sovraccarico di volume.

Compromissione renale

La valutazione di pazienti con insufficienza cardiaca deve comprendere sempre l'esame della funzione renale. I pazienti con compromissione renale da lieve a moderata sono più a rischio di sviluppare ipotensione (vedere paragrafo 4.2). C'è un'esperienza clinica molto limitata in pazienti con compromissione renale severa (GFR stimata <30 ml/min/1,73m²) e questi pazienti possono presentare il rischio più elevato di ipotensione (vedere paragrafo 4.2). Non vi è esperienza in pazienti con malattia renale allo stadio terminale e l'uso di sacubitril/valsartan non è raccomandato.

Peggioramento della funzione renale

L'uso di sacubitril/valsartan può essere associato a una diminuzione della funzione renale. Il rischio può essere ulteriormente aumentato dalla disidratazione o dall'uso concomitante di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) (vedere paragrafo 4.5). La riduzione della dose deve essere considerata nei pazienti che sviluppano una diminuzione clinicamente significativa della funzione renale.

Iperkaliemia

Il trattamento non deve essere iniziato se il livello sierico di potassio è >5,4 mmol/l in pazienti adulti e >5,3 mmol/l in pazienti pediatrici. L'uso di sacubitril/valsartan può essere associato a un aumento del rischio di iperkaliemia, anche se può verificarsi ipokaliemia (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico, specialmente nei pazienti che presentano fattori di rischio come compromissione renale, diabete mellito o ipoadosteronismo o sono in dieta ad alto contenuto di potassio o in trattamento con antagonisti dei mineralcorticoidi (vedere paragrafo 4.2). Se i pazienti manifestano un'iperkaliemia clinicamente rilevante, si raccomanda l'aggiustamento della dose dei medicinali concomitanti o la temporanea riduzione della dose o la sospensione. Se il livello di potassio sierico è >5,4 mmol/l, si deve considerare l'interruzione.

Angioedema

È stato riportato angioedema in pazienti trattati con sacubitril/valsartan. Se si manifesta angioedema, sacubitril/valsartan deve essere immediatamente sospeso e si deve instaurare una terapia appropriata e il monitoraggio fino a risoluzione completa e permanente dei segni e sintomi. Non deve essere più somministrato. In casi di angioedema confermato dove il gonfiore è stato limitato al viso e alle labbra, in generale la condizione si è risolta senza trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

L'angioedema associato a edema della laringe può essere fatale. Qualora vi sia un interessamento della lingua, della glottide o della laringe che possa provocare l'ostruzione delle vie aeree, si deve subito somministrare una terapia appropriata, es. soluzione di adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) per via sottocutanea e/o misure necessarie per assicurare la pervietà delle vie aeree.

Non sono stati studiati pazienti con una precedente storia di angioedema. Poiché essi possono essere a maggior rischio di angioedema, si raccomanda cautela se sacubitril/valsartan è usato in questi pazienti. Sacubitril/valsartan è controindicato in pazienti con una storia nota di angioedema associato a precedente terapia con ACE inibitore o ARB o con angioedema ereditario o idiopatico (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti di etnia nera hanno una maggiore suscettibilità a sviluppare angioedema (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti trattati con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, incluso valsartan, è stato segnalato angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti presentavano dolore addominale, nausea, vomito e diarrea. I sintomi si sono risolti dopo l'interruzione del trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. In caso di diagnosi di angioedema intestinale, la somministrazione di sacubitril/valsartan deve essere interrotta e deve essere iniziato un monitoraggio appropriato fino a completa risoluzione dei sintomi.

Pazienti con stenosi dell'arteria renale

Sacubitril/valsartan può aumentare i livelli di urea ematica e di creatinina sierica in pazienti con stenosi bilaterale o unilaterale dell'arteria renale. In pazienti con stenosi dell'arteria renale si richiede cautela e si raccomanda il monitoraggio della funzione renale.

Pazienti con classificazione funzionale "New York Heart Association" (NYHA) IV

Si deve usare cautela quando si inizia il trattamento con sacubitril/valsartan nei pazienti con classificazione funzionale NYHA IV a causa della limitata esperienza clinica in questa popolazione.

Peptide natriuretico di tipo B (BNP)

Il BNP non è un marcatore adeguato dell'insufficienza cardiaca nei pazienti trattati con sacubitril/valsartan perché è un substrato della neprilisina (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti con compromissione epatica

Vi è una limitata esperienza clinica in pazienti con compromissione epatica moderata (classificazione Child-Pugh B) o con valori di AST/ALT più di due volte il limite superiore dell'intervallo di normalità. In questi pazienti, l'esposizione può essere aumentata e la sicurezza non è stabilita. Pertanto si raccomanda cautela quando è usato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Sacubitril/valsartan è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa, cirrosi biliare o colestasi (classificazione Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.3).

Disturbi psichiatrici

Eventi di natura psichiatrica come allucinazioni, paranoia e disturbi del sonno, nel contesto di eventi psicotici, sono stati associati all'uso di sacubitril/valsartan. Se un paziente manifesta tali eventi, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con sacubitril/valsartan.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose di 97 mg/103 mg, per cui è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni con conseguente controindicazione

ACE inibitori

L'uso concomitante di sacubitril/valsartan e ACE inibitori è controindicato in quanto l'inibizione concomitante della neprilisina (NEP) e dell'ACE può aumentare il rischio di angioedema. Sacubitril/valsartan non deve essere iniziato fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose della terapia con ACE inibitore. La terapia con ACE inibitore non deve essere iniziata fino a 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Aliskiren

L'uso concomitante di sacubitril/valsartan e medicinali contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o in pazienti con compromissione renale ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 4.3). L'associazione di sacubitril/valsartan con inibitori diretti della renina come aliskiren non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). La combinazione di sacubitril/valsartan con aliskiren è potenzialmente associata a una maggiore frequenza di reazioni avverse come ipotensione, iperkaliemia e diminuzione della funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Interazioni con conseguente uso concomitante non raccomandato

Sacubitril/valsartan contiene valsartan e pertanto non deve essere co-somministrato con un altro medicinale contenente ARB (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni che richiedono precauzioni

Substrati di OATP1B1 e OATP1B3, es. statine

Dati *in vitro* indicano che sacubitril inibisce i trasportatori OATP1B1 e OATP1B3. Neparvis può pertanto aumentare l'esposizione sistemica dei substrati di OATP1B1 e OATP1B3 come le statine. La co-somministrazione di sacubitril/valsartan ha aumentato la C_{max} di atorvastatina e dei suoi metaboliti fino a 2 volte e l'AUC fino a 1,3 volte. Si deve prestare cautela quando sacubitril/valsartan è co-somministrato con le statine. Quando simvastatina e Neparvis sono stati co-somministrati, non sono state osservate interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti.

Inibitori della PDE5 incluso sildenafil

In pazienti con ipertensione l'aggiunta di una dose singola di sildenafil a sacubitril/valsartan allo stato stazionario è stata associata a una riduzione della pressione arteriosa significativamente maggiore rispetto alla sola somministrazione di sacubitril/valsartan. Pertanto si deve prestare cautela quando si inizia sildenafil o un altro inibitore della PDE5 in pazienti trattati con sacubitril/valsartan.

Potassio

L'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (triamterene, amiloride), di antagonisti dei mineralcorticoidi (es. spironolattone, eplerenone), di integratori del potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri agenti (come eparina) può portare ad aumenti del potassio e della creatinina sierica. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico se sacubitril/valsartan è co-somministrato con questi agenti (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2)

In pazienti anziani, in pazienti volume depleti (inclusi quelli in terapia con diuretici) o in pazienti con funzione renale compromessa, l'uso concomitante di sacubitril/valsartan e FANS può portare a un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale. Pertanto si raccomanda il monitoraggio della funzione renale quando si inizia o si modifica il trattamento di sacubitril/valsartan in pazienti che stanno assumendo in concomitanza FANS (vedere paragrafo 4.4).

Litio

Durante la somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II, sacubitril/valsartan incluso, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. Pertanto, questa associazione non è raccomandata. Se l'uso dell'associazione risultasse necessario, si raccomanda un monitoraggio accurato dei livelli sierici di litio. Se si utilizza anche un diuretico, il rischio di tossicità del litio potrebbe essere ulteriormente incrementato.

Furosemide

La co-somministrazione di sacubitril/valsartan e furosemide non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di sacubitril/valsartan ma ha ridotto la C_{max} e l'AUC della furosemide del 50% e del 28%, rispettivamente. Mentre non c'è stato alcun cambiamento rilevante del volume delle urine, l'escrezione urinaria di sodio è stata ridotta entro 4 ore e 24 ore dopo la co-somministrazione. La dose media giornaliera di furosemide è rimasta invariata dal basale fino alla fine dello studio PARADIGM HF nei pazienti trattati con sacubitril/valsartan.

Nitrati, es. nitroglicerina

Non vi è stata interazione tra sacubitril/valsartan e nitroglicerina somministrata per via endovenosa per quanto riguarda la riduzione della pressione arteriosa. La co-somministrazione di nitroglicerina e sacubitril/valsartan è stata associata a una differenza di trattamento di 5 battiti/minuto nella frequenza cardiaca rispetto alla somministrazione della sola nitroglicerina. Un simile effetto sulla frequenza cardiaca si può manifestare quando sacubitril/valsartan è co-somministrato con nitrati sublinguali, orali o transdermici. In generale non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Trasportatori OATP1B1 e OATP1B3

Il metabolita attivo di sacubitril (LBQ657) e valsartan sono substrati di OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OAT3; valsartan è anche substrato di MRP2. Pertanto la co-somministrazione di sacubitril/valsartan con inibitori di OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (es. rifampicina, ciclosporina), OAT1 (es. tenofovir, cidofovir) o di MRP2 (es. ritonavir) può incrementare l'esposizione sistemica di LBQ657 o di valsartan. Si deve prestare appropriata attenzione quando si inizia o si termina il trattamento concomitante con questi medicinali.

Metformina

La co-somministrazione di sacubitril/valsartan e metformina ha ridotto sia la C_{max} sia l'AUC di metformina del 23%. La rilevanza clinica di queste evidenze non è nota. Pertanto, quando si inizia la terapia con sacubitril/valsartan in pazienti in trattamento con metformina, si deve valutare lo stato clinico del paziente.

Interazioni non significative

Non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti quando sacubitril/valsartan è stato co-somministrato con digossina, warfarin, idroclorotiazide, amlodipina, omeprazolo, carvedilolo o una combinazione di levonorgestrel/etinil estradiolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di sacubitril/valsartan non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Valsartan

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia, non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con ARBs, un simile rischio può esistere per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ARB. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ARBs deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa. È noto che l'esposizione alla terapia con ARBs durante il secondo e terzo trimestre induce tossicità fetale nell'uomo (ridotta funzione renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad ARBs dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ARBs devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafo 4.3).

Sacubitril

Non vi sono dati sull'uso di sacubitril in donne in gravidanza. Studi in animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Sacubitril/valsartan

Non vi sono dati sull'uso di sacubitril/valsartan in donne in gravidanza. Studi in animali con sacubitril/valsartan hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Dati limitati indicano che sacubitril e il suo metabolita attivo LBQ657 sono escreti nel latte materno in quantità molto basse, con una dose relativa infantile stimata di 0,01% per sacubitril e 0,46% per il metabolita attivo LBQ657, quando somministrato a donne che allattano alla dose di 24 mg/26 mg sacubitril/valsartan due volte al giorno. Gli stessi dati indicano per valsartan una quantità inferiore al limite di rilevabilità. Le informazioni relative agli effetti di sacubitril/valsartan su neonati/lattanti sono insufficienti. A causa del potenziale rischio di reazioni avverse nei neonati/lattanti, Neparvis non è raccomandato nelle donne che allattano.

Fertilità

Non vi sono dati disponibili sull'effetto di sacubitril/valsartan sulla fertilità umana. Non è stata dimostrata alcuna compromissione della fertilità in studi con il medicinale nei ratti di sesso maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sacubitril/valsartan altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve considerare che possono occasionalmente verificarsi capogiri o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate in adulti durante il trattamento con sacubitril/valsartan sono state ipotensione (17,6%), iperkaliemia (11,6%) e compromissione renale (10,1%) (vedere paragrafo 4.4). È stato riportato angioedema in pazienti trattati con sacubitril/valsartan (0,5%) (vedere la descrizione di eventi avversi selezionati).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e in ordini di frequenza, partendo dalle più frequenti, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto rara ($< 1/10\,000$); non nota (la frequenza non può essere stabilita in base ai dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Categoria di frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperkaliemia*	Molto comune
	Ipokaliemia	Comune
	Ipoglicemia	Comune
	Iponatriemia	Non comune
Disturbi psichiatrici	Allucinazioni**	Rara
	Disturbi del sonno	Rara
	Paranoia	Molto rara
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Comune
	Cefalea	Comune
	Sincope	Comune
	Capogiro posturale	Non comune
	Miocloni	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	Comune
Patologie vascolari	Ipotensione*	Molto comune
	Ipotensione ortostatica	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
	Nausea	Comune
	Gastrite	Comune
	Angioedema intestinale	Molto rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Non comune
	Eruzione cutanea	Non comune
	Angioedema*	Non comune
Patologie renali e urinarie	Compromissione renale*	Molto comune
	Insufficienza renale (insufficienza renale, insufficienza renale acuta)	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Comune
	Astenia	Comune

*Vedere la descrizione di reazioni avverse selezionate

**Allucinazioni visive ed uditive incluse

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Angioedema

Angioedema è stato riportato in pazienti trattati con sacubitril/valsartan. Nello studio PARADIGM-HF, angioedema è stato riportato nello 0,5% dei pazienti trattati con sacubitril/valsartan rispetto allo 0,2% dei pazienti trattati con enalapril. Una maggiore incidenza di angioedema è stata osservata nei pazienti di etnia nera trattati con sacubitril/valsartan (2,4%) e enalapril (0,5%) (vedere paragrafo 4.4).

Iperkaliemia e potassio sierico

Nello studio PARADIGM-HF, iperkaliemia e concentrazioni di potassio sierico >5,4 mmol/l sono state riportate nell'11,6% e nel 19,7% dei pazienti trattati con sacubitril/valsartan e nel 14,0% e nel 21,1% dei pazienti trattati con enalapril, rispettivamente.

Pressione arteriosa

Nello studio PARADIGM-HF, ipotensione e pressione arteriosa sistolica bassa clinicamente rilevante (<90 mmHg e diminuzione dal basale >20 mmHg) sono state riportate nel 17,6% e nel 4,76% dei pazienti trattati con sacubitril/valsartan rispetto all'11,9% e il 2,67% dei pazienti trattati con enalapril, rispettivamente.

Compromissione renale

Nello studio PARADIGM-HF, una compromissione renale è stata riportata nel 10,1% dei pazienti trattati con sacubitril/valsartan e nell'11,5% dei pazienti trattati con enalapril.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di sacubitril/valsartan è stata confermata nello studio PANORAMA-HF, studio di 52 settimane, randomizzato, di controllo attivo verso enalapril, su 375 pazienti pediatrici con insufficienza cardiaca (IC) di età da 1 mese a <18 anni. I 215 pazienti trasferiti nello studio di estensione in aperto a lungo termine (studio PANORAMA-HF OLE) sono stati trattati per una mediana di 2,5 anni, fino a un massimo di 4,5 anni. Il profilo di sicurezza osservato in entrambi gli studi è stato simile a quello osservato nei pazienti adulti. I dati di sicurezza in pazienti di età da 1 mese a <1 anno sono stati limitati.

I dati di sicurezza disponibili in pazienti pediatrici con compromissione epatica moderata o con compromissione renale da moderata a severa sono limitati.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati limitati relativi al sovradosaggio nell'uomo. Una dose singola di 583 mg di sacubitril/617 mg di valsartan e dosi multiple di Neparvis 437 mg di sacubitril/463 mg di valsartan (14 giorni) sono state studiate in adulti volontari sani e sono state ben tollerate.

Il sintomo più probabile di un sovradosaggio è l'ipotensione, a causa dell'effetto di riduzione pressoria di sacubitril/valsartan. Si deve fornire un trattamento sintomatico.

È improbabile che il medicinale sia rimosso dall'emodialisi a causa del forte legame con le proteine plasmatiche (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina; bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARBs), altre associazioni, codice ATC: C09DX04

Meccanismo d'azione

Sacubitril/valsartan mostra di possedere il meccanismo di azione di un inibitore della neprilisina e del recettore dell'angiotensina mediante l'inibizione simultanea della neprilisina (endopeptidasi neutra, NEP) tramite LBQ657, il metabolita attivo del profarmaco sacubitril, e mediante il blocco del recettore dell'angiotensina II tipo-1 (AT1) tramite valsartan. I benefici cardiovascolari complementari di sacubitril/valsartan in pazienti con insufficienza cardiaca sono attribuiti all'incremento dei peptidi degradati dalla neprilisina, come i peptidi natriuretici (NP), tramite LBQ657 e alla simultanea inibizione degli effetti dell'angiotensina II, tramite valsartan. I NP esercitano i loro effetti mediante l'attivazione dei recettori legati alla membrana accoppiati all'enzima guanilil ciclasi, causando un aumento delle concentrazioni del secondo messaggero, guanosina monofosfato ciclica (cGMP), che può portare a vasodilatazione, natriuresi e diuresi, aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso ematico renale, inibizione del rilascio di renina e di aldosterone, riduzione dell'attività simpatica ed effetti antiipertrofici e antifibrotici.

Valsartan inibisce gli effetti dannosi cardiovascolari e renali dell'angiotensina II mediante il blocco selettivo del recettore AT1 e inibisce anche il rilascio di aldosterone dipendente dall'angiotensina II. Ciò previene l'attivazione mantenuta nel tempo del sistema renina-angiotensina-aldosterone che potrebbe provocare vasocostrizione, ritenzione di sodio renale e di fluidi, attivazione della crescita cellulare e proliferazione e, di conseguenza, rimodellamento cardiovascolare disadattivo.

Effetti farmacodinamici

Gli effetti farmacodinamici di sacubitril/valsartan sono stati valutati dopo somministrazioni di dosi singole e multiple in soggetti sani e in pazienti con insufficienza cardiaca e sono coerenti con l'inibizione simultanea della neprilisina e con il blocco del RAAS. In uno studio controllato verso valsartan della durata di 7 giorni in pazienti con frazione di eiezione ridotta (HFrEF), la somministrazione di sacubitril/valsartan ha determinato un incremento iniziale della natriuresi, un aumento del cGMP nelle urine e una diminuzione dei livelli plasmatici del peptide natriuretico proatriale medio-regionale (MR-proANP) e del frammento N terminale del pro-ormone del peptide natriuretico cerebrale (NT-proBNP) rispetto a valsartan. In uno studio della durata di 21 giorni in pazienti con HFrEF, sacubitril/valsartan ha aumentato significativamente l'ANP e il cGMP urinario e il cGMP plasmatico, e ha diminuito il NT-proBNP plasmatico, l'aldosterone e l'endotelina-1 rispetto al basale. Il recettore AT1 è stato anche bloccato, come evidenziato dall'aumento dell'attività della renina plasmatica e delle concentrazioni della renina nel plasma. Nello studio PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan ha diminuito il NT-proBNP plasmatico e aumentato il BNP plasmatico e il cGMP urinario rispetto a enalapril. Nello studio PANORAMA-HF, alle settimane 4 e 12 è stata osservata una riduzione di NT-proBNP verso il basale per sacubitril/valsartan (40,2% e 49,8%) e enalapril (18,0% e 44,9%). I livelli di NT-proBNP hanno continuato a diminuire oltre la durata dello studio, con una riduzione alla settimana 52 verso il basale di 65,1% per sacubitril/valsartan e 61,6% per enalapril verso il basale. Il BNP non è un marcatore adeguato dell'insufficienza cardiaca nei pazienti trattati con sacubitril/valsartan perchè il BNP è un substrato della neprilisina (vedere paragrafo 4.4). Il NT-proBNP non è un substrato della neprilisina e di conseguenza è un marcatore più adeguato.

In uno studio clinico approfondito sul QTc in soggetti sani di sesso maschile, dosi singole di sacubitril/valsartan 194 mg di sacubitril/206 mg di valsartan e 583 mg di sacubitril/617 mg di valsartan non hanno avuto effetto sulla ripolarizzazione cardiaca.

La neprilisina è uno dei molteplici enzimi coinvolti nella clearance dell'amiloide- β (A β) dal tessuto cerebrale e dal fluido cerebrospinale (CSF). La somministrazione di sacubitril/valsartan 194 mg di sacubitril/206 mg di valsartan una volta al giorno per due settimane in soggetti sani è stata associata a un aumento della A β 1-38 nel CSF rispetto al placebo; non ci sono state modifiche delle concentrazioni di A β 1-40 e 1-42 nel CSF. Non è nota la rilevanza clinica di queste evidenze (vedere paragrafo 5.3).

Efficacia e sicurezza clinica

I dosaggi di 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg e 97 mg/103 mg sono indicati in alcune pubblicazioni come 50 mg, 100 mg e 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, lo studio pilota di fase 3, era uno studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco su 8 442 pazienti che ha confrontato sacubitril/valsartan rispetto a enalapril, entrambi somministrati a pazienti adulti con insufficienza cardiaca cronica, classe NYHA II-IV e ridotta frazione di eiezione (frazione di eiezione ventricolare [LVEF] $\leq 40\%$, corretta successivamente a $\leq 35\%$) in aggiunta ad altra terapia per l'insufficienza cardiaca. L'obiettivo primario era un obiettivo composito di morte cardiovascolare (CV) o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (HF). I pazienti con PAS < 100 mmHg, compromissione renale severa (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) e compromissione epatica severa sono stati esclusi allo screening e pertanto non sono stati studiati prospetticamente.

Prima di partecipare allo studio, i pazienti sono stati trattati con la terapia standard che comprendeva ACE inibitori/ARB ($> 99\%$), beta bloccanti (94%), antagonisti dei mineralcorticoidi (58%) e diuretici (82%). La durata media del follow-up è stata 27 mesi e i pazienti sono stati trattati fino a 4,3 anni.

Ai pazienti è stato richiesto di interrompere la terapia in corso con ACE inibitore o con ARB e di entrare in un periodo di run-in sequenziale in singolo cieco durante il quale i pazienti sono stati trattati con enalapril 10 mg due volte al giorno, seguito da un trattamento in singolo cieco con sacubitril/valsartan 100 mg due volte al giorno, con l'incremento della dose a 200 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.8 per le sospensioni durante questo periodo). I pazienti sono stati quindi randomizzati nel periodo in doppio cieco dello studio durante il quale sono stati trattati con sacubitril/valsartan 200 mg o con enalapril 10 mg due volte al giorno [sacubitril/valsartan (n=4 209); enalapril (n=4 233)].

L'età media della popolazione studiata era 64 anni e il 19% era di età pari o superiore ai 75 anni. Al momento della randomizzazione, il 70% dei pazienti era di classe NYHA II, il 24% di classe III e lo 0,7% di classe IV. La LVEF media era 29% e ci sono stati 963 pazienti (11,4%) con una LVEF basale $> 35\%$ e $\leq 40\%$.

Nel gruppo di trattamento con sacubitril/valsartan, alla fine dello studio il 76% dei pazienti è rimasto in trattamento con la dose ottimale di 200 mg due volte al giorno (dose media giornaliera di 375 mg). Nel gruppo di trattamento con enalapril, alla fine dello studio il 75% dei pazienti è rimasto in trattamento con la dose ottimale di 10 mg due volte al giorno (dose media giornaliera di 18,9 mg).

Sacubitril/valsartan è risultato superiore a enalapril, riducendo il rischio di morte cardiovascolare e le ospedalizzazioni da insufficienza cardiaca al 21,8% rispetto al 26,5% per i pazienti trattati con enalapril. La riduzione assoluta del rischio è stata del 4,7% per l'endpoint composito di morte CV o di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (HF), 3,1% per la sola componente morte CV e 2,8% per la sola componente prima ospedalizzazione per HF. La riduzione del rischio relativo è stata del 20% rispetto a enalapril (vedere Tabella 3). Questo effetto è stato osservato precocemente e si è mantenuto durante la durata dello studio (vedere Figura 1). Entrambe le componenti hanno contribuito alla riduzione del rischio. La morte improvvisa rappresentava il 45% delle morti cardiovascolari ed è stata ridotta del 20% nei pazienti trattati con sacubitril/valsartan rispetto ai pazienti trattati con enalapril (hazard ration [HR] 0,80, p=0,0082). L'insufficienza di pompa rappresentava il 26% delle morti cardiovascolari ed è stata ridotta del 21% nei pazienti trattati con sacubitril/valsartan rispetto ai pazienti trattati con enalapril (HR 0,79, p=0,0338).

Questa riduzione del rischio è stata osservata in modo costante in tutti i sottogruppi compresi genere, età, etnia, provenienza geografica, classe NYHA (II/III), frazione di eiezione, funzione renale, storia di diabete o di ipertensione, precedente terapia per l'insufficienza cardiaca e fibrillazione atriale.

Sacubitril/valsartan ha migliorato la sopravvivenza con una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause del 2,8% (sacubitril/valsartan, 17%, enalapril, 19,8%). La riduzione del rischio relativo è stata del 16% rispetto a enalapril (vedere Tabella 3).

Tabella 3 Effetto del trattamento sull'endpoint primario composito, sui suoi componenti e sulla mortalità per tutte le cause nel corso di un follow-up mediano di 27 mesi

	Sacubitril/valsartan N=4 187 [#] n (%)	Enalapril N=4 212 [#] n (%)	Hazard ratio (IC 95%)	Riduzione del rischio relativo	p-value ***
Endpoint primario composito di morte CV e di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Componenti individuali dell'endpoint primario composito					
Morte CV**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Endpoint secondario					
Mortalità per tutte le cause	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

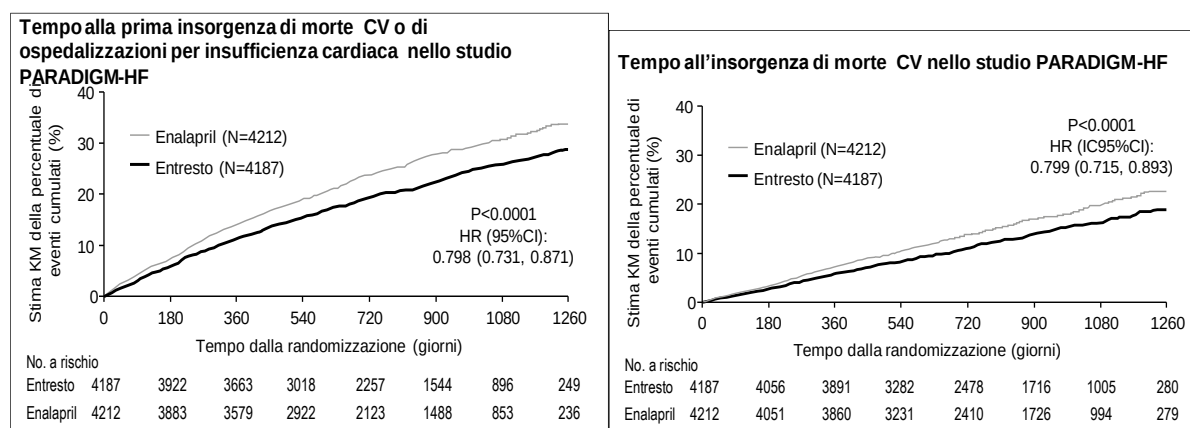
*L'endpoint primario era definito come il tempo al primo evento di morte CV o di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

**La morte CV comprende tutti i pazienti deceduti fino alla data limite indipendentemente da precedente ospedalizzazione.

*** p-value 1-coda

[#] Serie complete di analisi

Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per l'endpoint primario composito e per il componente morte CV



TITRATION

TITRATION era uno studio di sicurezza e tollerabilità della durata di 12 settimane condotto in 538 pazienti con insufficienza cardiaca cronica (classe NYHA II-IV) e disfunzione sistolica (frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 35\%$) mai trattati con terapia con ACE inibitore o ARB o in trattamento con dosi diverse di ACE inibitori o ARB prima dell'arruolamento nello studio. I pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di sacubitril/valsartan di 50 mg due volte al giorno e sono stati titolati fino a 100 mg due volte al giorno, quindi alla dose ottimale di 200 mg al giorno con uno schema di titolazione di 3 settimane o di 6 settimane.

Un numero maggiore di pazienti che non erano mai stati trattati con precedente terapia con ACE inibitore o ARB o che erano in terapia con basse dosi (equivalente a <10 mg di enalapril/die), sono stati in grado di raggiungere e mantenere la dose di 200 mg di sacubitril/valsartan quando l'aumento della dose era stato raggiunto in 6 settimane (84,8%) rispetto a 3 settimane (73,6%). Complessivamente, il 76% dei pazienti ha raggiunto e mantenuto la dose ottimale di sacubitril/valsartan di 200 mg due volte al giorno senza alcuna interruzione della dose o riduzione del dosaggio per 12 settimane.

Popolazione pediatrica

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, uno studio di fase 3, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco che ha confrontato sacubitril/valsartan e enalapril su 375 pazienti pediatrici di età da 1 mese a <18 anni con insufficienza cardiaca dovuta ad una disfunzione sistolica ventricolare sinistra sistemica ($LVEF \leq 45\%$ o frazione di accorciamento $\leq 22,5\%$). L'obiettivo primario era di determinare la superiorità di sacubitril/valsartan rispetto ad enalapril in pazienti pediatrici con IC dopo 52 settimane di trattamento, basato su un endpoint primario "global rank". L'endpoint primario "global rank" è stato tratto classificando i pazienti (con esito da peggiore a migliore) in base a eventi clinici come morte, inizio di supporto meccanico di sopravvivenza, lista per trapianto urgente di cuore, peggioramento di HF, misurazione della capacità funzionale (punteggi NYHA/ROSS), e pazienti che riportavano sintomi di IC (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Pazienti con cardiomiopatia ventricolare destra o con ventricolo unico e con cardiomiopatia restrittiva o ipertrofica sono stati esclusi dallo studio. La dose target di mantenimento di sacubitril/valsartan era 2,3 mg/kg due volte al giorno in pazienti pediatrici di età da 1 mese a <1 anno e 3,1 mg/kg due volte al giorno in pazienti di età da 1 to <18 anni con una dose massima di 200 mg due volte al giorno. La dose target di mantenimento di enalapril era 0,15 mg/kg due volte al giorno in pazienti pediatrici di età da 1 mese a <1 anno e 0,2 mg/kg due volte al giorno in pazienti di età da 1 a <18 anni con una dose massima di 10 mg due volte al giorno.

Nello studio, 9 pazienti avevano età da 1 mese a <1 anno, 61 pazienti da 1 anno a <2 anni, 85 pazienti avevano età da 2 a <6 anni e 220 pazienti avevano età da 6 a <18 anni. Al basale, il 15,7% dei pazienti era di classe NYHA/ROSS I, il 69,3% era di classe II, il 14,4% era di classe III e lo 0,5% era di classe IV. La LVEF media era del 32%. Le cause sottostanti più comuni di insufficienza cardiaca erano correlate a cardiomiopatia (63,5%). Prima della partecipazione allo studio, i pazienti erano trattati più comunemente con ACE inibitori/ARB (93%), betabloccanti (70%), antagonisti dell'aldosterone (70%), e diuretici (84%).

Il Mann-Whitney Odds dell'endpoint primario "global rank" era 0,907 (95% IC 0,72, 1,14), numericamente a favore di sacubitril/valsartan (vedere Tabella 4). Sacubitril/valsartan ed enalapril hanno mostrato miglioramenti rilevanti clinicamente comparabili per gli endpoints secondari di classe NYHA/ROSS e per le variazioni del punteggio PGIS rispetto al basale. Alla settimana 52, le variazioni di classe funzionale NYHA/ROSS dal basale sono stati: migliorato nel 37,7% e 34,0%; immutato nel 50,6% e 56,6%; peggiorato nel 11,7% e 9,4% dei pazienti rispettivamente per sacubitril/valsartan ed enalapril. Similmente, le variazioni dal basale del punteggio PGIS sono stati: migliorato nel 35,5% e 34,8%; immutato nel 48,0% e 47,5%; peggiorato nel 16,5% e 17,7% dei pazienti rispettivamente per sacubitril/valsartan ed enalapril. NT-proBNP è stato sostanzialmente ridotto dal basale in entrambi di gruppi di trattamento. La grandezza di riduzione di NT-proBNP con Neparvis è stata simile a quella osservata in pazienti adulti con insufficienza cardiaca di PARADIGM-HF. Poiché sacubitril/valsartan nello studio PARADIGM-HF ha migliorato gli esiti clinici e ridotto NT-proBNP, le riduzioni di NT-proBNP, associate ai miglioramenti sintomatici e funzionali rispetto al basale osservati nello studio PANORAMA-HF, sono state considerate una base ragionevole per dedurre i benefici clinici in pazienti pediatrici con insufficienza cardiaca. La numerosità dei pazienti di età inferiore a 1 anno era troppo bassa per valutare l'efficacia di sacubitril/valsartan in questo gruppo di età.

Tabella 4 Effetto del trattamento in in PANORAMA-HF l'endpoint primario "global rank"

	Sacubitril/valsartan N=187	Enalapril N=188	Effetto del trattamento
Endpoint primario "global rank"	Probabilità di esito favorevole*	Probabilità di esito favorevole*	Odds** (95% IC)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

* La probabilità di esito favorevole o probabilità di Mann-Whitney (MWP) per il trattamento dato è stata stimata in base alla percentuale di successi nei confronti a coppie del punteggio di classifica globale tra pazienti trattati con sacubitril/valsartan rispetto ai pazienti trattati con enalapril (ogni punteggio più alto conta come un successo e ogni punteggio uguale conta come mezzo successo).

**Le probabilità di Mann Whitney sono state calcolate come MWP stimato per enalapril diviso per l'MWP stimato per sacubitril/valsartan, con quota <1 a favore di sacubitril/valsartan e >1 a favore di enalapril.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il valsartan contenuto in sacubitril/valsartan è più biodisponibile rispetto al valsartan in altre formulazioni in compresse disponibili in commercio; il quantitativo di 26 mg, 51 mg e 103 mg di valsartan in sacubitril/valsartan è equivalente a 40 mg, 80 mg e 160 mg di valsartan in altre formulazioni in compresse disponibili in commercio, rispettivamente.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di sacubitril/valsartan è stata valutata in pazienti pediatrici con insufficienza cardiaca di età da 1 mese a <1 anno e da 1 anno a <18 anni ed ha indicato che il profilo farmacocinetico di sacubitril/valsartan in pazienti pediatrici ed adulti è simile.

Popolazione adulta

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, sacubitril/valsartan si dissocia in valsartan e nel profarmaco sacubitril. Sacubitril è ulteriormente metabolizzato a LBQ657, il metabolita attivo. Questi raggiungono il picco di concentrazione plasmatica in 2 ore, 1 ore e 2 ore, rispettivamente. Si stima che la biodisponibilità assoluta orale di sacubitril e di valsartan sia più del 60% e del 23%, rispettivamente.

A seguito della duplice somministrazione giornaliera di sacubitril/valsartan, i livelli allo stato stazionario di sacubitril, LBQ657 e valsartan sono raggiunti in tre giorni. Allo stato stazionario, sacubitril e valsartan non si accumulano in modo significativo, mentre LBQ657 ha un accumulo di 1,6 volte. La somministrazione con il cibo non ha un impatto clinicamente significativo sulle esposizioni sistemiche di sacubitril, LBQ657 e valsartan. Sacubitril/valsartan può pertanto essere somministrato con o senza cibo.

Distribuzione

Sacubitril, LBQ657 e valsartan sono altamente legati alle proteine plasmatiche (94-97%). Sulla base del confronto tra l'esposizione nel plasma e nel CSF, LBQ657 attraversa la barriera ematoencefalica in misura limitata (0,28%). Il volume medio apparente di distribuzione di valsartan e di sacubitril è stato da 75 litri a 103 litri, rispettivamente.

Biotrasformazione

Sacubitril è prontamente convertito a LBQ657 mediante le carboxilesterasi 1b e 1c; LBQ657 non è ulteriormente metabolizzato in modo significativo. Valsartan è minimamente metabolizzato in quanto solo circa il 20% della dose viene recuperata in forma di metaboliti. Un metabolita idrossilato di valsartan è stato identificato nel plasma a basse concentrazioni (<10%).

Poiché il metabolismo di sacubitril e di valsartan mediato dall'enzima CYP450 è minimo, non è previsto che la farmacocinetica sia influenzata dalla co-somministrazione con medicinali che abbiano effetto sugli enzimi del CYP450.

Studi sul metabolismo *in vitro* indicano che il potenziale di interazioni farmacologiche a livello del CYP450 è basso poiché il metabolismo di sacubitril/valsartan mediato dagli enzimi CYP450 è limitato. Sacubitril/valsartan non induce o inibisce gli enzimi CYP450.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale, il 52-68% di sacubitril (principalmente come LBQ657) e circa il 13% di valsartan e dei suoi metaboliti sono escreti nelle urine; il 37-48% di sacubitril (principalmente come LBQ657) e l'86% di valsartan e dei suoi metaboliti sono escreti nelle feci.

Sacubitril, LBQ657 e valsartan sono eliminati dal plasma con un tempo di dimezzamento di eliminazione medio ($T_{1/2}$) di circa 1,43 ore, 11,48 ore e 9,90 ore, rispettivamente.

Linearità/Non linearità

Le farmacocinetiche di sacubitril, LBQ657 e valsartan sono state approssimativamente lineari nell'ambito di un intervallo di dose di sacubitril/valsartan da 24 mg di sacubitril/26 mg di valsartan a 97 mg di sacubitril/103 mg di valsartan.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

È stata osservata una correlazione tra la funzione renale e l'esposizione sistemica di LBQ657 in pazienti con compromissione renale da lieve a severa. L'esposizione di LBQ657 in pazienti con compromissione renale moderata ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e severa ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) è stata 1,4 volte e 2,2 volte superiore in confronto a pazienti con compromissione renale lieve ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), che è il gruppo più ampio di pazienti arruolato nello studio PARADIGM-HF). L'esposizione di valsartan è risultata simile in pazienti con compromissione renale moderata e severa in confronto a pazienti con lieve compromissione renale lieve. Non sono stati condotti studi nei pazienti sottoposti a dialisi. Tuttavia LBQ657 e valsartan si legano ampiamente alle proteine plasmatiche e pertanto è improbabile che possano essere eliminati in modo efficace dalla dialisi.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve e a moderata, l'esposizione a sacubitril è aumentata di 1,5 e di 3,4 volte, quella di LBQ657 è aumentata di 1,5 e 1,9 volte e quella di valsartan è aumentata di 1,2 e 2,1 volte, rispettivamente, in confronto a soggetti sani. Tuttavia, in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, le esposizioni di concentrazioni libere di LBQ657 sono aumentate di 1,47 e di 3,08 volte, rispettivamente, e le esposizioni di concentrazioni libere di valsartan sono aumentate di 1,09 e di 2,20 volte, rispettivamente in confronto a soggetti sani.

Sacubitril/valsartan non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa, cirrosi biliare e colestasi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Effetto legato al genere

La farmacocinetica di sacubitril/valsartan (sacubitril, LBQ657 e valsartan) è risultata simile tra soggetti di sesso maschile e femminile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici (inclusi gli studi con i componenti sacubitril e valsartan e/o sacubitril/valsartan) non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e fertilità.

Fertilità, riproduzione e sviluppo

Il trattamento di sacubitril/valsartan durante la fase di organogenesi ha determinato un aumento della mortalità embrionofetale nel ratto a dosi ≥ 49 mg di sacubitril/51 mg di valsartan/kg/die ($\leq 0,72$ volte la massima dose raccomandata nell'uomo [MRHD] sulla base dell'AUC) e nel coniglio a dosi $\geq 4,9$ mg di sacubitril/5,1 mg di valsartan/kg/die (2 e 0,03 volte la MRHD sulla base dell'AUC di valsartan e di LBQ657, rispettivamente). È teratogeno sulla base di una bassa incidenza di idrocefalia fetale, associata a dosi tossiche per la madre, che è stata osservata nel coniglio a una dose di sacubitril/valsartan $\geq 4,9$ mg di sacubitril/5,1 mg di valsartan/kg/die. Anomalie cardiovascolari (principalmente cardiomegalia) sono state osservate nei feti di coniglio a dose non tossica per la madre (1,46 mg di sacubitril/1,54 mg di valsartan/kg/die). Un lieve aumento di due variazioni scheletriche fetali (sternobro deforme, ossificazione bipartita dello sternobro) è stato osservato in conigli a una dose di sacubitril/valsartan di 4,9 mg di sacubitril/5,1 mg di valsartan/kg/die. Gli effetti avversi embrionofetali di sacubitril/valsartan sono attribuiti all'attività di antagonista del recettore dell'angiotensina (vedere paragrafo 4.6).

Il trattamento con sacubitril durante la fase di organogenesi ha determinato mortalità embrionofetale e tossicità embrionofetale (riduzione del peso corporeo fetale e malformazioni scheletriche) nel coniglio a dosi associate a tossicità per la madre (500 mg/kg/die; 5,7 volte la MRHD sulla base dell'AUC di LBQ657). Un lieve ritardo generalizzato di ossificazione è stato osservato a dosi $> 50^0$ mg/kg/die. Questa evidenza non è considerata come avversa. Non è stata osservata nessuna evidenza di tossicità embrionofetale o di teratogenicità nel ratto trattato con sacubitril. Il livello senza effetti avversi osservati di tipo embrionofetale (NOAEL) per sacubitril è stato di almeno 750 mg/kg/die nel ratto e 200 mg/kg/die nel coniglio (2,2 volte la MRHD sulla base dell'AUC di LBQ657).

Studi sullo sviluppo pre e post natale nel ratto condotti con alte dosi di sacubitril fino a 750 mg/kg/die (2,2 volte la MRHD sulla base dell'AUC) e con dosi di valsartan fino a 600 mg/kg/die (0,86 volte la MRHD sulla base dell'AUC) indicano che il trattamento con sacubitril/valsartan durante l'organogenesi, la gravidanza e l'allattamento può influenzare lo sviluppo e la sopravvivenza della prole.

Altre evidenze precliniche

Sacubitril/valsartan

Gli effetti di sacubitril/valsartan sulle concentrazioni di amiloide- β nel CSF e nel tessuto cerebrale sono stati valutati in scimmie cynomolgus giovani (2-4 anni) trattate con sacubitril/valsartan (24 mg di sacubitril/26 mg di valsartan/kg/die) per due settimane. In questo studio, la clearance della A β nel CSF in scimmie cynomolgus era ridotta, con aumento dei livelli di A β 1-40, 1-42 e 1-38 nel CSF; non vi era un corrispondente aumento dei livelli di A β a livello cerebrale. Non sono stati osservati aumenti di A β 1-40 e di 1-42 nel CSF in uno studio nell'uomo su volontari sani della durata di due settimane (vedere paragrafo 5.1). Inoltre in uno studio tossicologico in scimmie cynomolgus trattate con sacubitril/valsartan alla dose di 146 mg di sacubitril/154 mg di valsartan/kg/die per 39 settimane, non c'è stata evidenza di presenza di placche di amiloide nel tessuto cerebrale. Il contenuto di amiloide non è stato tuttavia misurato quantitativamente in questo studio.

Sacubitril

In ratti giovani trattati con sacubitril (da 7 a 70 giorni dopo la nascita), c'è stata una riduzione dello sviluppo della massa ossea e della crescita ossea correlata all'età con una esposizione pari a circa 2 volte l'AUC al metabolita attivo di sacubitril, LBQ657, sulla base di una dose clinica pediatrica di sacubitril/valsartan di 3,1 mg/kg due volte al giorno. Il meccanismo di questi risultati nei ratti giovani, e di conseguenza la rilevanza per la popolazione pediatrica umana, non è nota. Uno studio in ratti adulti ha mostrato solo un minimo effetto transitorio inibitorio sulla densità minerale ossea ma non su qualsiasi altro parametro relativo alla crescita ossea, che suggerisce che non ci sia alcun effetto rilevante di sacubitril sull'osso nella popolazione di pazienti adulti in condizioni normali. Tuttavia non può essere esclusa una lieve transitoria interferenza di sacubitril nella fase iniziale di guarigione della frattura negli adulti. I dati clinici in pazienti pediatrici (studio PANORAMA-HF) non hanno mostrato evidenza che sacubitril/valsartan abbia un impatto su peso corporeo, altezza, circonferenza cranica e frequenza di fratture. La densità ossea non è stata misurata nello studio. I dati a lungo termine nei pazienti pediatrici (studio PANORAMA-HF OLE) non hanno evidenziato effetti avversi di sacubitril/valsartan sulla crescita ossea o sulla frequenza delle fratture.

Valsartan

In ratti giovani trattati con valsartan (da 7 a 70 giorni dopo la nascita), dosi di 1 mg/kg/die hanno prodotto cambiamenti renali persistenti e irreversibili costituiti da nefropatia tubolare (talvolta accompagnata da necrosi epiteliale tubulare) e dilatazione pelvica. Questi cambiamenti renali rappresentano un atteso effetto farmacologico esagerato degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e degli antagonisti dei recettori di tipo I dell'angiotensina II; tali effetti si osservano se i ratti sono trattati durante i primi 13 giorni di vita. Questo periodo coincide con 36 settimane di gestazione nel genere umano, che potrebbe estendersi occasionalmente fino a 44 settimane dopo il concepimento. La maturazione renale funzionale è un processo continuo entro il primo anno di vita negli umani. Di conseguenza, non può essere esclusa una rilevanza clinica nei pazienti pediatrici di età inferiore a 1 anno, mentre i dati preclinici non indicano problemi di sicurezza per i pazienti pediatrici di età superiore a 1 anno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo del granulo

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra
Talco

Rivestimento con film

Copolimero di metacrilato butilato basico
Talco
Acido stearico
Sodio laurilsolfato

Componenti dell'involucro della capsula

Neparvis 6_mg/6_mg granulato in capsule da aprire
Ipromellosa
Titanio diossido (E171)

Neparvis 15_mg/16_mg granulato in capsule da aprire
Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)

Inchiostro di stampa

Gommalacca
Propilene glicole
Ferro ossido rosso (E172)
Soluzione di ammoniaca(concentrata)
Potassio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PA/Alu/PVC

Neparvis 6 mg/6 mg granulato in capsule da aprire

Confezione: 60 capsule

Neparvis 15 mg/16 mg granulato in capsule da aprire

Confezione: 60 capsule

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Uso nella popolazione pediatrica

I pazienti e le persone che si prendono cura dei pazienti devono essere istruiti ad aprire attentamente la/e capsula/e per evitare la fuoriuscita o la dispersione del contenuto della capsula nell'aria. Si consiglia di tenere la capsula in posizione verticale con la testa colorata in alto e di staccare la testa dal corpo della capsula.

Il contenuto della capsula deve essere cosperso su 1 o 2 cucchiaini di cibo morbido in un piccolo contenitore.

Gli alimenti contenenti i granuli devono essere consumati immediatamente.

Gli involucri delle capsule vuoti devono essere eliminati immediatamente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neparvis 6 mg/6 mg granulato in capsule da aprire

EU/1/16/1103/018

Neparvis 15 mg/16 mg granulato in capsule da aprire

EU/1/16/1103/019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 maggio 2016

Data del rinnovo più recente: 11 febbraio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Comprese rivestite con film

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Lubiana
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Granulato in capsule da aprire

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovskova Ulica 57
1526 Lubiana
Slovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Lubiana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Neparvis 24 mg/26 mg compresse rivestite con film
sacubitril/valsartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa da 24 mg/26 mg contiene 24,3 mg di sacubitril e 25,7 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

14 compresse rivestite con film
20 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1103/001	28 compresse rivestite con film
EU/1/16/1103/008	14 compresse rivestite con film
EU/1/16/1103/009	20 compresse rivestite con film
EU/1/16/1103/010	56 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Neparvis 24 mg/26 mg compresse rivestite con film, forma abbreviata accettata se richiesta per motivi tecnici

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Neparvis 24 mg/26 mg compresse rivestite con film
sacubitril/valsartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa da 24 mg/26 mg contiene 24,3 mg di sacubitril e 25,7 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

Confezione multipla: 196 (7 confezioni da 28) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1103/017 196 compresse rivestite con film (7 confezioni da 28)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Neparvis 24 mg/26 mg compresse rivestite con film, forma abbreviata accettata se richiesta per motivi tecnici

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Neparvis 24 mg/26 mg compresse rivestite con film
sacubitril/valsartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa da 24 mg/26 mg contiene 24,3 mg di sacubitril e 25,7 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1103/017 196 compresse rivestite con film (7 confezioni da 28)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Neparvis 24 mg/26 mg compresse rivestite con film, forma abbreviata accettata se richiesta per motivi tecnici

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Neparvis 24 mg/26 mg compresse
sacubitril/valsartan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Neparvis 49 mg/51 mg compresse rivestite con film
sacubitril/valsartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa da 49 mg/51 mg contiene 48,6 mg di sacubitril e 51,4 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

14 compresse rivestite con film
20 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1103/002	28 compresse rivestite con film
EU/1/16/1103/003	56 compresse rivestite con film
EU/1/16/1103/011	14 compresse rivestite con film
EU/1/16/1103/012	20 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Neparvis 49 mg/51 mg compresse rivestite con film, forma abbreviata accettata se richiesta per motivi tecnici

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Neparvis 49 mg/51 mg compresse rivestite con film
sacubitril/valsartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa da 49 mg/51 mg contiene 48,6 mg di sacubitril e 51,4 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

Confezione multipla: 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film

Confezione multipla: 196 (7 confezioni da 28) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1103/004	168 compresse rivestite con film (3 confezioni da 56
EU/1/16/1103/013	196 compresse rivestite con film (7 confezioni da 28)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Neparvis 49 mg/51 mg compresse rivestite con film, forma abbreviata accettata se richiesta per motivi tecnici

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Neparvis 49 mg/51 mg compresse rivestite con film
sacubitril/valsartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa da 49 mg/51 mg contiene 48,6 mg di sacubitril e 51,4 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

56 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1103/004	168 compresse rivestite con film (3 confezioni da 56
EU/1/16/1103/013	196 compresse rivestite con film (7 confezioni da 28)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Neparvis 49 mg/51 mg compresse rivestite con film, forma abbreviata accettata se richiesta per motivi tecnici

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Neparvis 49 mg/51 mg compresse
sacubitril/valsartan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Neparvis 97 mg/103 mg compresse rivestite con film
sacubitril/valsartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa da 97 mg/103 mg contiene 97,2 mg di sacubitril e 102,8 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

14 compresse rivestite con film
20 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1103/005	28 compresse rivestite con film
EU/1/16/1103/006	56 compresse rivestite con film
EU/1/16/1103/014	14 compresse rivestite con film
EU/1/16/1103/015	20 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Neparvis 97 mg/103 mg compresse rivestite con film, forma abbreviata accettata se richiesta per motivi tecnici

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Neparvis 97 mg/103 mg compresse rivestite con film
sacubitril/valsartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa da 97 mg/103 mg contiene 97,2 mg di sacubitril e 102,8 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

Confezione multipla: 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film

Confezione multipla: 196 (7 confezioni da 28) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1103/007	168 compresse rivestite con film (3 confezioni da 56
EU/1/16/1103/016	196 compresse rivestite con film (7 confezioni da 28)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Neparvis 97 mg/103 mg compresse rivestite con film, forma abbreviata accettata se richiesta per motivi tecnici

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Neparvis 97 mg/103 mg compresse rivestite con film
sacubitril/valsartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa da 97 mg/103 mg contiene 97,2 mg di sacubitril e 102,8 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

56 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1103/007	168 compresse rivestite con film (3 confezioni da 56
EU/1/16/1103/016	196 compresse rivestite con film (7 confezioni da 28)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Neparvis 97 mg/103 mg compresse rivestite con film, forma abbreviata accettata se richiesta per motivi tecnici

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Neparvis 97 mg/103 mg compresse
sacubitril/valsartan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Neparvis 6 mg/6 mg granulato in capsule da aprire
sacubitril/valsartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 4 granuli equivalenti a 6,1 mg di sacubitril e 6,4 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

granulato in capsule da aprire

60 capsule contenenti ognuna 4 granuli

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Aprire la capsula e spargere i granuli sul cibo
Non ingerire le capsule
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1103/018 60 capsule contenenti ognuna 4 granuli

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Neparvis 6 mg/6 mg granulato in capsule da aprire

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Neparvis 6 mg/6 mg granulato in capsule da aprire
sacubitril/valsartan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Non ingerire le capsule

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Neparvis 15 mg/16 mg granulato in capsule da aprire
sacubitril/valsartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 10 granuli equivalenti a 15,18 mg di sacubitril e 16,07 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

granulato in capsule da aprire

60 capsule contenenti ognuna 10 granuli

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Aprire la capsula e spargere i granuli sul cibo
Non ingerire le capsule
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1103/019 60 capsule contenenti ognuna 10 granuli

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Neparvis 15 mg/16 mg granuli

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Neparvis 15 mg/16 mg granulato in capsule da aprire
sacubitril/valsartan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Non ingerire le capsule

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Neparvis 24 mg/26 mg compresse rivestite con film
Neparvis 49 mg/51 mg compresse rivestite con film
Neparvis 97 mg/103 mg compresse rivestite con film
sacubitril/valsartan

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Neparvis e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Neparvis
3. Come prendere Neparvis
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Neparvis
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Neparvis e a cosa serve

Neparvis è un medicinale per il cuore contenente un inibitore della neprilisina e del recettore dell'angiotensina. Esso rilascia due principi attivi, sacubitril e valsartan.

Neparvis è utilizzato per il trattamento di un tipo di insufficienza cardiaca a lungo termine in adulti, bambini ed adolescenti (da un anno in poi).

Questo tipo di insufficienza cardiaca si manifesta quando il cuore è debole e non riesce a pompare sangue in quantità sufficiente ai polmoni e al resto del corpo. I sintomi più comuni dell'insufficienza cardiaca sono affanno, spossatezza, stanchezza e gonfiore delle caviglie.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Neparvis

Non prenda Neparvis

- se è allergico a sacubitril, valsartan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se sta prendendo un altro tipo di medicinale chiamato inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (per esempio enalapril, lisinopril o ramipril) che è utilizzato per il trattamento della pressione del sangue alta o dell'insufficienza cardiaca. Se sta prendendo un ACE inibitore, aspetti 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose prima di iniziare a prendere Neparvis (vedere "Altri medicinali e Neparvis").
- se ha mai avuto una reazione chiamata angioedema (gonfiore rapido sotto pelle in zone come la faccia, la gola, le braccia e le gambe che può essere rischioso per la vita se il gonfiore della gola blocca le vie aeree) quando assumeva un ACE inibitore o un bloccante del recettore dell'angiotensina (ARB) (come valsartan, telmisartan o irbesartan).
- se ha una storia di angioedema che è ereditario o per cui la causa non è nota (idiopatico)

- se ha il diabete o la funzione renale compromessa ed è in trattamento con un medicinale per abbassare la pressione del sangue contenente aliskiren (vedere “Altri medicinali e Neparvis”).
- se ha una grave malattia epatica.
- se è in gravidanza da più di 3 mesi (vedere “Gravidanza e allattamento”).

Se uno di questi casi la riguarda, non prenda Neparvis e si rivolga al medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima o quando prende Neparvis

- se è in trattamento con un bloccante del recettore dell’angiotensina (ARB) o con aliskiren (vedere “Non prenda Neparvis”).
- se ha mai avuto angioedema (vedere “Non prenda Neparvis” e il paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”).
- se dopo avere assunto Neparvis avverte dolore addominale, nausea, vomito o diarrea. Il medico deciderà in merito alla prosecuzione del trattamento. Non interrompa l’assunzione di Neparvis autonomamente.
- se ha la pressione del sangue bassa o sta assumendo qualsiasi altro medicinale per ridurre la pressione del sangue (per esempio un medicinale che aumenta la produzione di urina (diuretico)) o soffre di vomito o diarrea, specialmente se ha 65 anni o oltre o se ha una malattia renale e la pressione del sangue bassa.
- se ha una malattia renale.
- se soffre di disidratazione.
- se ha un restringimento di un’arteria renale.
- se ha una malattia epatica.
- se manifesta allucinazioni, paranoia o cambiamenti nel modo di dormire mentre assume Neparvis.
- Se ha iperkaliemia (livelli alti di potassio nel sangue).
- Se soffre di insufficienza cardiaca classificata come di classe NYHA IV (incapace di svolgere qualsiasi attività fisica senza disagio e che può avere sintomi anche a riposo).

Se uno di questi casi la riguarda, informi il medico, il farmacista o l’infermiere prima di prendere Neparvis.

Il medico può controllarle la quantità di potassio e sodio nel sangue a intervalli regolari durante il trattamento con Neparvis. Inoltre, il medico può controllare la pressione del sangue all’inizio del trattamento e quando le dosi vengono aumentate

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale ai bambini di età inferiore ad 1 anno perché non è stato studiato in questo gruppo di età. Per i bambini di un anno ed oltre con peso corporeo inferiore a 40 Kg, questo medicinale sarà dato come granuli (al posto delle compresse).

Altri medicinali e Neparvis

Informi il medico, il farmacista o l’infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Può essere necessario modificare la dose, prendere altre precauzioni o anche sospendere l’assunzione di uno di questi medicinali. Questo è particolarmente importante per i seguenti medicinali:

- ACE inibitori. Non prenda Neparvis con gli ACE inibitori. Se è in trattamento con un ACE inibitore, aspetti 36 ore dopo l’assunzione dell’ultima dose di ACE inibitore prima di iniziare a prendere Neparvis (vedere “Non prenda Neparvis”). Se interrompe l’assunzione di Neparvis, aspetti 36 ore dopo l’assunzione dell’ultima dose di Neparvis prima di iniziare a prendere un ACE inibitore.
- altri medicinali usati per il trattamento dell’insufficienza cardiaca o per abbassare la pressione del sangue, come i bloccanti del recettore dell’angiotensina o aliskiren (vedere “Non prenda Neparvis”).
- alcuni medicinali noti come statine che sono usati per abbassare i livelli elevati di colesterolo (per esempio atorvastatina).

- sildenafil, tadalafil, vardenafil o avanafil, che sono medicinali usati per il trattamento della disfunzione erettile o per l'ipertensione polmonare.
- medicinali che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi includono integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, medicinali risparmiatori di potassio ed eparina.
- antidolorifici del tipo noto come farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) o inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (Cox-2). Se sta prendendo uno di questi, il medico potrebbe voler controllare la funzione renale quando inizia o aggiusta il trattamento (vedere "Avvertenze e precauzioni").
- litio, un medicinale usato per trattare alcuni tipi di malattia psichiatrica.
- furosemide, un medicinale appartenente alla classe dei diuretici che sono utilizzati per aumentare la quantità di urina che viene prodotta.
- nitroglicerina, un medicinale usato per il trattamento dell'angina pectoris.
- alcuni tipi di antibiotici (gruppo della rifamicina), ciclosporina (usata per la prevenzione del rigetto di organi trapiantati) o antivirali come ritonavir (usato per il trattamento di HIV/AIDS).
- metformina, un medicinale usato per il trattamento del diabete.

Se uno di questi casi la riguarda, informi il medico o il farmacista prima di prendere Neparvis.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale

Gravidanza

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di questo medicinale prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Neparvis.

Questo medicinale non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare grave danno al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Neparvis non è raccomandato per le madri che stanno allattando. Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Prima di guidare un veicolo, utilizzare strumenti o macchinari o svolgere altre attività che richiedono concentrazione, è bene che lei conosca la sua reazione a Neparvis. Se avverte capogiri o si sente molto stanco durante l'assunzione di questo medicinale, non guidi veicoli, non vada in bicicletta o non utilizzi strumenti o macchinari.

Neparvis contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose di 97 mg/103 mg, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Neparvis

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Adulti

Di solito inizierà con l'assunzione di 24 mg/26 mg o 49 mg/51 mg compresse due volte al giorno (una compressa al mattino e una compressa alla sera). Il medico deciderà la dose iniziale esatta sulla base dei medicinali che stava assumendo in precedenza e della sua pressione del sangue. Il medico quindi modificherà la dose ogni 2-4 settimane in funzione della sua risposta al trattamento fino a trovare la dose più adatta per lei.

Di solito la dose ottimale raccomandata è 97 mg/103 mg due volte al giorno (una compressa al mattino e una compressa alla sera).

Bambini ed adolescenti (da un anno in poi)

Il suo dottore (o quello del suo bambino) deciderà la dose iniziale sulla base del peso corporeo ed altri fattori inclusi i medicinali presi in precedenza. Il suo dottore aggiusterà la dose ogni 2-4 settimane fino a quando sarà identificata la dose ottimale.

Neparvis deve essere dato due volte al giorno (una compressa al mattino ed una compressa alla sera).

Neparvis compresse rivestite con film non è pensato per essere usato in bambini che pesano meno di 40 kg. Per questi pazienti sono disponibili i granuli di Neparvis.

I pazienti in trattamento con Neparvis possono sviluppare pressione del sangue bassa (capogiri, sensazione di testa vuota), un alto livello di potassio nel sangue (che viene rilevato quando il medico effettua un esame del sangue) o una diminuzione della funzione renale. Se ciò si verifica, il medico può ridurre la dose di qualsiasi medicinale che sta assumendo, ridurre temporaneamente la dose di Neparvis o sospendere completamente il trattamento con Neparvis.

Ingerire le compresse con un bicchiere d'acqua. Può prendere Neparvis con o senza cibo. La divisione o la frantumazione delle compresse non sono raccomandate.

Se prende più Neparvis di quanto deve

Se ha preso inavvertitamente troppe compresse di Neparvis o se qualcun'altro ha assunto le sue compresse, contatti il medico immediatamente. Se manifesta forti capogiri e/o svenimento, informi il medico il più presto possibile e si metta straiato.

Se dimentica di prendere Neparvis

Si consiglia di prendere il medicinale ogni giorno alla stessa ora. Tuttavia se si dimentica di prendere una dose, deve semplicemente prendere la dose successiva all'ora prevista. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Neparvis

L'interruzione del trattamento con Neparvis può causare un peggioramento della sua condizione. Non interrompa l'assunzione del medicinale se non le è stato detto dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi.

- Sospenda l'assunzione di Neparvis e cerchi assistenza medica immediata se nota un qualsiasi gonfiore del viso, labbra, lingua e/o gola, che può causare difficoltà a respirare o a deglutire. Questi possono essere segni di angioedema (un effetto indesiderato non comune che può riguardare fino a 1 persona su 100).

Altri possibili effetti indesiderati:

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati di seguito si aggrava, informi il medico o il farmacista.

Molto comune (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- pressione del sangue bassa che può provocare sintomi di capogiri e sensazione di testa vuota (ipotensione)
- livelli alti di potassio nel sangue evidenziati da un esame del sangue (iperkaliemia)
- diminuzione della funzionalità del rene (compromissione renale)

Comune (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- tosse
- capogiri
- diarrea
- livelli bassi di globuli rossi nel sangue evidenziati da un esame del sangue (anemia)
- stanchezza (fatica)
- incapacità (acuta) del rene di lavorare in modo appropriato (insufficienza renale)
- livelli bassi di potassio nel sangue evidenziati da un esame del sangue (ipokaliemia)
- mal di testa
- svenimento (sincope)
- debolezza (astenia)
- sensazione di malessere (nausea)
- pressione del sangue bassa (capogiri, sensazione di testa vuota) quando si passa dalla posizione seduta o sdraiata alla posizione eretta
- gastrite (dolore allo stomaco, nausea)
- sensazione di giramento di testa (vertigine)
- livelli bassi di zucchero nel sangue evidenziati da un esame del sangue (ipoglicemia)

Non comune (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- reazione allergica con eruzione cutanea e prurito (ipersensibilità)
- capogiri quando si passa dalla posizione seduta alla posizione eretta (capogiri posturali)
- livelli bassi di sodio nel sangue evidenziati da un esame del sangue (iponatriemia)

Raro (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)

- vedere, sentire o avvertire cose che non ci sono (allucinazioni)
- cambiamenti nel modo di dormire (disturbi del sonno)

Molto raro (possono riguardare fino a 1 persona su 10 000)

- paranoia
- angioedema intestinale: gonfiore nell'intestino che si presenta con sintomi quali dolore addominale, nausea, vomito e diarrea

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Non noto (la frequenza non può essere stabilita in base ai dati disponibili)

- improvvisa contrazione muscolare involontaria (mioclono)

5. Come conservare Neparvis

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non utilizzare questo medicinale qualora si noti che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Neparvis

- I principi attivi sono sacubitril e valsartan.
 - Ogni compressa rivestita con film da 24 mg/26 mg contiene 24,3 mg di sacubitril e 25,7 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).
 - Ogni compressa rivestita con film da 49 mg/51 mg contiene 48,6 mg di sacubitril e 51,4 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).
 - Ogni compressa rivestita con film da 97 mg/103 mg contiene 97,2 mg di sacubitril e 102,8 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).
- Gli altri componenti del nucleo della compressa sono cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione, crospovidone, magnesio stearato, talco e silice colloidale anidra (vedere alla fine del paragrafo 2 sotto "Neparvis contiene sodio").
- Il rivestimento della compressa da 24 mg/26 mg e da 97 mg/103 mg contiene ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol (4000), talco, ferro ossido rosso (E172) e ferro ossido nero (E172).
- Il rivestimento della compressa da 49 mg/51 mg contiene ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol (4000), talco, ferro ossido rosso (E172) e ferro ossido giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Neparvis e contenuto della confezione

Neparvis 24 mg/26 mg compresse rivestite con film sono compresse di forma ovale di colore bianco violaceo con impresso "NVR" su un lato e "LZ" sull'altro. Dimensioni approssimative della compressa 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg compresse rivestite con film sono compresse di forma ovale di colore giallo pallido con impresso "NVR" su un lato e "L1" sull'altro. Dimensioni approssimative della compressa 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg compresse rivestite con film sono compresse di forma ovale di colore rosa chiaro con impresso "NVR" su un lato e "L11" sull'altro. Dimensioni approssimative della compressa 15,1 mm x 6,0 mm.

Le compresse sono fornite in confezioni contenenti 14, 20, 28 o 56 compresse e in confezioni multiple da 7 scatole, ognuna contenente 28 compresse. Le compresse da 49 mg/51 mg e da 97 mg/103 mg sono anche fornite in confezioni multiple che includono 3 scatole, ognuna contenente 56 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Lubiana
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Neparvis 6 mg/6 mg granulato in capsule da aprire Neparvis 15 mg/16 mg granulato in capsule da aprire sacubitril/valsartan

Legga attentamente questo foglio prima che lei (o il suo bambino) prenda questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei (o il suo bambino). Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se lei (o il suo bambino) manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Neparvis e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che lei (o il suo bambino) prenda Neparvis
3. Come prendere Neparvis
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Neparvis
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Neparvis e a cosa serve

Neparvis è un medicinale per il cuore contenente un inibitore della neprilisina e del recettore dell'angiotensina. Esso rilascia due principi attivi, sacubitril e valsartan.

Neparvis è utilizzato per il trattamento di un tipo di insufficienza cardiaca a lungo termine nei bambini e negli adolescenti (da un anno in poi).

Questo tipo di insufficienza cardiaca si manifesta quando il cuore è debole e non riesce a pompare sangue in quantità sufficiente ai polmoni e al resto del corpo. I sintomi più comuni dell'insufficienza cardiaca sono affanno, spossatezza, stanchezza e gonfiore delle caviglie.

2. Cosa deve sapere prima che lei (o il suo bambino) prenda Neparvis

Non prenda Neparvis:

- se lei (o il suo bambino) è allergico a sacubitril, valsartan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se lei (o il suo bambino) sta prendendo un altro tipo di medicinale chiamato inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (per esempio enalapril, lisinopril o ramipril) che è utilizzato per il trattamento della pressione del sangue alta o dell'insufficienza cardiaca. Se sta prendendo un ACE inibitore, aspetti 36 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose prima di iniziare a prendere Neparvis (vedere "Altri medicinali e Neparvis").
- se lei (o il suo bambino) avete mai avuto una reazione chiamata angioedema (gonfiore rapido sotto pelle in zone come la faccia, la gola, le braccia e le gambe che può essere rischioso per la vita se il gonfiore della gola blocca le vie aeree) quando assumeva un ACE inibitore o un bloccante del recettore dell'angiotensina (ARB) (come valsartan, telmisartan o irbesartan).
- se lei (o il suo bambino) avete una storia di angioedema che è ereditario o per cui la causa non è nota (idiopatico).
- se lei (o il suo bambino) ha il diabete o la funzione renale compromessa ed è in trattamento con un medicinale per abbassare la pressione del sangue contenente aliskiren (vedere "Altri medicinali e Neparvis").

- se lei (o il suo bambino) ha una grave malattia epatica.
- se lei (o sua figlia) è in stato di gravidanza da più di 3 mesi (vedere “Gravidanza e allattamento”).

Se uno di questi casi la riguarda, non prenda Neparvis e si rivolga al medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima o quando prende Neparvis

- se lei (o il suo bambino) è in trattamento con un bloccante del recettore dell’angiotensina (ARB) o con aliskiren (vedere “Non prenda Neparvis”).
- se lei (o il suo bambino) ha mai avuto angioedema (vedere “Non prenda Neparvis” e il paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”).
- se dopo avere assunto Neparvis avverte dolore addominale, nausea, vomito o diarrea. Il medico deciderà in merito alla prosecuzione del trattamento. Non interrompa l’assunzione di Neparvis autonomamente.
- se lei (o il suo bambino) ha la pressione del sangue bassa o sta assumendo qualsiasi altro medicinale per ridurre la pressione del sangue (per esempio un medicinale che aumenta la produzione di urina (diuretico)) o soffre di vomito o diarrea, specialmente se ha 65 anni o oltre o se ha una malattia renale e la pressione del sangue bassa.
- se lei (o il suo bambino) ha una malattia renale.
- se lei (o il suo bambino) soffre di disidratazione.
- se vi è un restringimento di una sua arteria renale (o del suo bambino).
- se lei (o il suo bambino) ha una malattia epatica.
- se lei (o il suo bambino) manifesta allucinazioni, paranoia o cambiamenti nel modo di dormire mentre assume Neparvis.
- Se lei (o il suo bambino) ha iperkaliemia (livelli alti di potassio nel sangue).
- Se lei (o il suo bambino) soffre di insufficienza cardiaca classificata come di classe NYHA IV (incapace di svolgere qualsiasi attività fisica senza disagio e che può avere sintomi anche a riposo).

Se uno di questi casi la riguarda, informi il medico, il farmacista o l’infermiere prima di prendere Neparvis.

Il medico può controllarle la quantità di potassio e sodio nel sangue a intervalli regolari durante il trattamento con Neparvis. Inoltre, il medico può controllare la pressione del sangue all’inizio del trattamento e quando le dosi vengono aumentate.

Bambini (inferiori ad un anno di età)

L’uso in bambini di età inferiore ad un anno non è raccomandato. Vi è un’esperienza limitata sull’uso in questo gruppo di età. Per bambini che pesano più di 40 kg sono disponibili le compresse rivestite con film di Neparvis.

Altri medicinali e Neparvis

Informi il medico, il farmacista o l’infermiere se lei (o il suo bambino) sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Può essere necessario modificare la dose, prendere altre precauzioni o anche sospendere l’assunzione di uno di questi medicinali. Questo è particolarmente importante per i seguenti medicinali:

- ACE inibitori. Non prenda Neparvis con gli ACE inibitori. Se è in trattamento con un ACE inibitore, aspetti 36 ore dopo l’assunzione dell’ultima dose di ACE inibitore prima di iniziare a prendere Neparvis (vedere “Non prenda Neparvis”). Se interrompe l’assunzione di Neparvis, aspetti 36 ore dopo l’assunzione dell’ultima dose di Neparvis prima di iniziare a prendere un ACE inibitore.
- altri medicinali usati per il trattamento dell’insufficienza cardiaca o per abbassare la pressione del sangue, come i bloccanti del recettore dell’angiotensina o aliskiren (vedere “Non prenda Neparvis”).
- alcuni medicinali noti come statine che sono usati per abbassare i livelli elevati di colesterolo (per esempio atorvastatina).

- sildenafil, tadalafil, vardenafil o avanafil, che sono medicinali usati per il trattamento della disfunzione erettile o per l'ipertensione polmonare.
- medicinali che aumentano la quantità di potassio nel sangue. Questi includono integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, medicinali risparmiatori di potassio ed eparina.
- antidolorifici del tipo noto come farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) o inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (Cox-2). Se sta prendendo uno di questi, il medico potrebbe voler controllare la funzione renale quando inizia o aggiusta il trattamento (vedere "Avvertenze e precauzioni").
- litio, un medicinale usato per trattare alcuni tipi di malattia psichiatrica.
- furosemide, un medicinale appartenente alla classe dei diuretici che sono utilizzati per aumentare la quantità di urina che viene prodotta.
- nitroglicerina, un medicinale usato per il trattamento dell'angina pectoris.
- alcuni tipi di antibiotici (gruppo della rifamicina), ciclosporina (usata per la prevenzione del rigetto di organi trapiantati) o antivirali come ritonavir (usato per il trattamento di HIV/AIDS).
- metformina, un medicinale usato per il trattamento del diabete.

Se uno di questi casi la riguarda, informi il medico o il farmacista prima di prendere Neparvis.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale

Gravidanza

Deve informare il medico se lei (o sua figlia) pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di questo medicinale prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Neparvis.

Questo medicinale non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare grave danno al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento

Neparvis non è raccomandato per le madri che stanno allattando. Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Prima di guidare un veicolo, utilizzare strumenti o macchinari o svolgere altre attività che richiedono concentrazione, è bene che lei conosca la sua reazione a Neparvis. Se avverte capogiri o si sente molto stanco durante l'assunzione di questo medicinale, non guidi veicoli, non vada in bicicletta o non utilizzi strumenti o macchinari.

Neparvis contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose di 97 mg/103 mg, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Neparvis

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il suo dottore (o quello del suo bambino) deciderà la dose iniziale sulla base del peso corporeo e di altri fattori, inclusi i medicinali presi in precedenza. Il dottore aggiusterà la dose ogni 2-4 settimane fino a quando sarà trovata la dose ottimale.

Neparvis deve essere dato due volte al giorno (una al mattino ed una alla sera).

Vedere le istruzioni per l'uso su come preparare ed assumere Neparvis granuli.

I pazienti in trattamento con Neparvis possono sviluppare pressione del sangue bassa (capogiri, sensazione di testa vuota), un alto livello di potassio nel sangue (che viene rilevato quando il medico effettua un esame del sangue) o una diminuzione della funzione renale. Se ciò si verifica, il medico può ridurre la dose di qualsiasi medicinale che lei (o il suo bambino) sta assumendo, ridurre temporaneamente la dose di Neparvis o sospendere completamente il trattamento con Neparvis.

Se prende più Neparvis di quanto deve

Se lei (o il suo bambino) ha preso inavvertitamente troppi granuli di Neparvis o se qualcun'altro ha assunto i suoi granuli, contatti il medico immediatamente. Se lei (o il suo bambino) manifesta forti capogiri e/o svenimento, informi il medico il più presto possibile e si metta sdraiato.

Se lei (o il suo bambino) dimentica di prendere Neparvis

Si consiglia di prendere il medicinale ogni giorno alla stessa ora. Tuttavia se lei (o il suo bambino) si dimentica di prendere una dose, deve semplicemente prendere la dose successiva all'ora prevista. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se lei (o il suo bambino) interrompe il trattamento con Neparvis

L'interruzione del trattamento con Neparvis può causare un peggioramento della sua condizione. Non interrompa l'assunzione del medicinale se non le è stato detto dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi.

- Sospenda l'assunzione di Neparvis e cerchi assistenza medica immediata se lei (o il suo bambino) nota un qualsiasi gonfiore del viso, labbra, lingua e/o gola, che può causare difficoltà a respirare o a deglutire. Questi possono essere segni di angioedema (un effetto indesiderato non comune che può riguardare fino a 1 persona su 100).

Altri possibili effetti indesiderati:

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati di seguito si aggrava, informi il medico o il farmacista.

Molto comune (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- pressione del sangue bassa che può provocare sintomi di capogiri e sensazione di testa vuota (ipotensione)
- livelli alti di potassio nel sangue, evidenziati da un esame del sangue (iperkaliemia)
- diminuzione della funzionalità del rene (compromissione renale)

Comune (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- tosse
- capogiri
- diarrea
- livelli bassi di globuli rossi nel sangue evidenziati da un esame del sangue (anemia)
- stanchezza (fatica)
- incapacità (acuta) del rene di lavorare in modo appropriato (insufficienza renale)
- livelli bassi di potassio nel sangue, evidenziati da un esame del sangue (ipokaliemia)

- mal di testa
- svenimento (sincope)
- debolezza (astenia)
- sensazione di malessere (nausea)
- pressione del sangue bassa (capogiri, sensazione di testa vuota) quando si passa dalla posizione seduta o sdraiata alla posizione eretta
- gastrite (dolore allo stomaco, nausea)
- sensazione di giramento di testa (vertigine)
- livelli bassi di zucchero nel sangue, evidenziati da un esame del sangue (ipoglicemia)

Non comune (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- reazione allergica con eruzione cutanea e prurito (ipersensibilità)
- capogiri quando si passa dalla posizione seduta alla posizione eretta (capogiri posturali)
- livelli bassi di sodio nel sangue evidenziati da un esame del sangue (iponatriemia)

Raro (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)

- vedere, sentire o avvertire cose che non ci sono (allucinazioni)
- cambiamenti nel modo di dormire (disturbi del sonno)

Molto raro (possono riguardare fino a 1 persona su 10 000)

- paranoia
- angioedema intestinale: gonfiore nell'intestino che si presenta con sintomi quali dolore addominale, nausea, vomito e diarrea

Non noto (la frequenza non può essere stabilita in base ai dati disponibili)

- improvvisa contrazione muscolare involontaria (mioclono)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se lei (o il suo bambino) manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Neparvis

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non utilizzare questo medicinale qualora si noti che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Neparvis

- I principi attivi sono sacubitril e valsartan.
 - Neparvis 6 mg/6 mg granulato in capsule da aprire (granulato in capsula) contiene quattro granuli equivalenti a 6,1 mg di sacubitril e 6,4 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).
 - Neparvis 15 mg/16 mg granulato in capsule da aprire (granulato in capsula) contiene dieci granuli corrispondenti a 15,18 mg di sacubitril e 16,07 mg di valsartan (come sacubitril valsartan complesso di sale sodico).
- Gli altri ingredienti dei granuli sono: cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, magnesio stearato, silice colloidale anidra e talco.
- Gli ingredienti del rivestimento con film sono: copolimero di metacrilato butilato basico, talco, acido stearico e sodio laurilsolfato (vedere la fine del paragrafo 2 sotto “Neparvis contiene sodio”).
- Gli ingredienti dell’involucro della capsula sono: ipromellosa, titanio diossido (E171), ferro ossido (giallo) (E172) (solo Neparvis 15 mg/16 mg) ed inchiostro di stampa.
 - Gli ingredienti dell’inchiostro di stampa sono: gommalacca, propilene glicole, ferro ossido (rosso) (E172), soluzione di ammoniaca (concentrata) e potassio idrossido.

Descrizione dell’aspetto di Neparvis e contenuto della confezione

I granuli di Neparvis 6 mg/6 mg sono di colore da bianco a leggermente giallo, di forma rotonda e approssimativamente 2 mm di diametro e sono forniti in una capsula. La capsula consiste in una testa di colore bianco, marcata con “04” in rosso e di un corpo trasparente, marcato con “NVR” in rosso. Una freccia è stampata sia sul corpo sia sulla testa.

I granuli di Neparvis 15 mg/16 mg sono di colore da bianco a leggermente giallo, di forma rotonda e approssimativamente 2 mm di diametro e sono forniti in una capsula. La capsula consiste in una testa di colore giallo, marcata con “10” in rosso e di un corpo trasparente, marcato con “NVR” in rosso. Una freccia è stampata sia sul corpo sia sulla testa.

Neparvis 6 mg/6 mg granulato in capsule da aprire e Neparvis 15 mg/16 mg granulato in capsule da aprire sono forniti in confezioni contenenti 60 capsule.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovskova Ulica 57
1526 Lubiana
Slovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Lubiana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>

Istruzioni per l'uso di Neparvis 6 mg/6 mg granulato in capsule da aprire e Neparvis 15 mg/16 mg granulato in capsule da aprire

Per assicurarsi di usare correttamente i granuli di Neparvis per il suo bambino, è importante che segua queste istruzioni. Il medico, il farmacista o l'infermiere le mostreranno come farlo. Chieda a uno di loro se ha domande.

I granuli di Neparvis sono contenuti all'interno di capsule e sono disponibili in due dosaggi: granuli da 6 mg/6 mg e granuli da 15 mg/16 mg. Le capsule sono confezionate in blister. Potrebbe ricevere uno o entrambi i dosaggi a seconda della dose di cui il suo bambino ha bisogno.

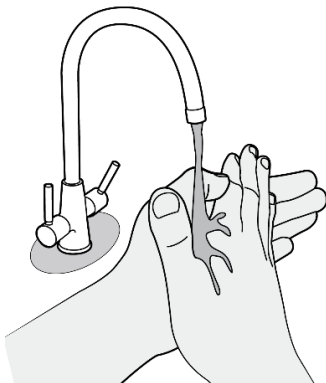
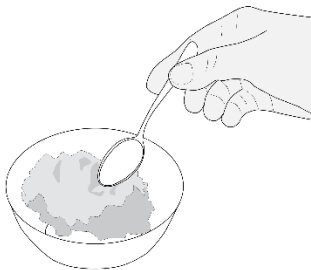
Può vedere la differenza tra i due dosaggi dal colore della testa della capsula e dalla marchiatura su di essa.

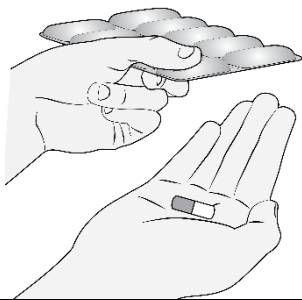
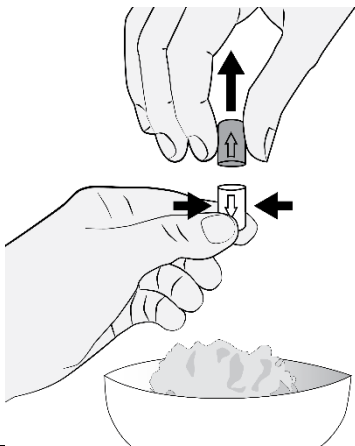
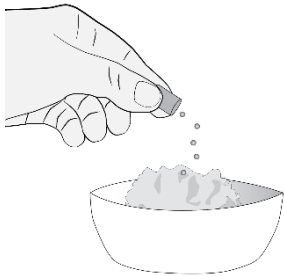
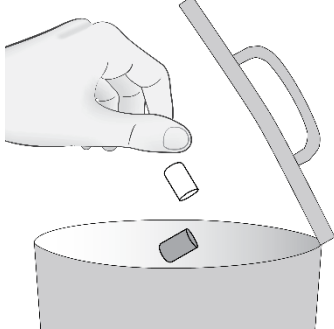
- La capsula contenente i granuli da 6 mg/6 mg ha una testa bianca con il numero 04 stampato su di essa.
- La capsula contenente i granuli da 15 mg/16 mg ha una testa gialla con il numero 10 stampato su di essa.

Le capsule contenenti i granuli di Neparvis devono essere aperte prima dell'uso.

NON ingerire le capsule intere. NON ingerire gli involucri vuoti delle capsule.

Se usa entrambi i dosaggi dei granuli di Neparvis, si assicuri di usare il numero corretto di capsule di ciascun dosaggio come indicato dal medico, dal farmacista o dall'infermiere.

Step 1	• Si lavi ed asciughi le mani	
Step 2	• Posizioni i seguenti oggetti su una superficie piana e pulita: ○ Una piccola ciotola, tazza o cucchiaino con una piccola quantità di cibo morbido che piaccia al bambino. ○ Blister con le capsule che contengono i granuli di Neparvis. • Verifichi di avere il(i) dosaggio(i) corretto(i) di granuli di Neparvis.	

Step 3	• Prema sul/i blister per rimuovere la/le capsula/e.	
Step 4	Per aprire la capsula: • Tenga la capsula in posizione eretta (con la testa colorata in alto) in modo che i granuli siano nella parte bassa della capsula. • Tenga la capsula sopra il cibo morbido. • Schiacci gentilmente la parte centrale della capsula e tiri leggermente per separare le due estremità della capsula. Faccia attenzione a non far fuoriuscire il contenuto.	
Step 5	• Svuotare tutti i granuli dalla capsula sul cibo. • Si assicuri di non perdere alcun granulo. Ripeta gli step 4 e 5 se necessita di più di una capsula per raggiungere la dose prescritta.	
Step 6	Dia da mangiare al bambino immediatamente il cibo con i granuli, assicurandosi che il suo bambino lo mangi tutto. Si assicuri che il suo bambino non mastichi i granuli per evitare cambiamenti di gusto.	
Step 7	Getti via i gusci vuoti della capsula.	

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per sacubitril/valsartan, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

In considerazione dei dati disponibili in letteratura sull'escrezione di sacubitril e valsartan nel latte materno, il PRAC ritiene che l'escrezione di sacubitril nel latte materno sia quantomeno una possibilità ragionevole.

In considerazione dei dati disponibili in letteratura sul mioclono, delle segnalazioni spontanee che includono in alcuni casi con una stretta relazione temporale e di un *de-challenge* positivo, il PRAC ritiene che una relazione causale tra sacubitril/valsartan e il mioclono sia quantomeno una possibilità ragionevole.

Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti sacubitril/valsartan debbano essere aggiornate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su sacubitril/valsartan il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente sacubitril/valsartan sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.