

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate filmate

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

Neparvis 49 mg/51 mg comprimate filmate

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

Neparvis 97 mg/103 mg comprimate filmate

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate filmate

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

Neparvis 49 mg/51 mg comprimate filmate

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

Neparvis 97 mg/103 mg comprimate filmate

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Insuficiență cardiacă la adulți

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

Insuficiență cardiacă la copii și adolescenți

Neparvis este indicat la copii și adolescenți cu vârsta de peste 1 an pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice simptomatice, cu disfuncție sistolică ventriculară stângă (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Considerații generale

Neparvis nu trebuie administrat concomitent cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau cu un blocant al receptorilor angiotensinei II (BRA). Din cauza riscului posibil de apariție a angioedemului la administrarea concomitentă cu un inhibitor ECA, administrarea Neparvis trebuie începută după trecerea a minimum 36 ore de la întreruperea administrării tratamentului cu inhibitorul ECA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

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

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

Insuficiență cardiacă la adulți

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

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

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

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

Insuficiență cardiacă la copii și adolescenți

Tabelul 1 prezintă doza recomandată pentru pacienții copii și adolescenți. Doza recomandată trebuie administrată oral, de două ori pe zi. Doza trebuie crescută la intervale de 2-4 săptămâni, în funcție de tolerabilitatea pacientului.

Neparvis comprimate filmate nu este adecvat pentru copiii cu greutate corporală sub 40 kg. Neparvis granule este disponibil pentru acești pacienți.

Tabelul 1 Recomandarea de titrare a dozei

Greutatea corporală a pacientului	A se administra de două ori pe zi			
	Jumătate din doza inițială*	Doza inițială	Doză intermediară	Doza-țintă
Pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală sub 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală de minimum 40 kg și sub 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală de minimum 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

*Se recomandă jumătate din doza inițială pacienților cărora nu li s-a administrat tratament cu un inhibitor ECA sau un BRA sau cărora li se administrează doze mici din aceste medicamente, pacienților care au insuficiență renală [rata de filtrare glomerulară estimată [RFGe] <60 ml/min/1,73 m²] și pacienților care au insuficiență hepatică moderată (vezi populațiile speciale). #0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg și 3,1 mg/kg se referă la cantitatea combinată a sacubitril și valsartan și se administrează sub formă de granule.

La pacienții cărora nu li se administrează în prezent un inhibitor ECA sau un BRA sau cărora li se administrează doze mici din aceste medicamente, se recomandă jumătate din doza inițială. La pacienții copii și adolescenți cu o greutate cuprinsă între minimum 40 kg și sub 50 kg, se recomandă o doză inițială de 0,8 mg/kg de două ori pe zi (administrată sub formă de granule). După inițierea tratamentului, doza trebuie crescută până la nivelul dozei inițiale standard conform cu titrarea recomandată a dozei din Tabelul 1 și ajustată la fiecare 3-4 săptămâni.

De exemplu, un pacient copil, cu greutatea corporală de 25 kg, căruia nu i s-a administrat anterior un inhibitor ECA, trebuie să înceapă cu administrarea a jumătate din doza inițială standard, care corespunde la 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg), de două ori pe zi, administrată sub formă de granule. După rotunjirea la cel mai apropiat număr de capsule întregi, aceasta corespunde la 2 capsule a 6 mg/6 mg sacubitril/valsartan, de două ori pe zi.

Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare serică a potasiului >5,3 mmol/l sau cu TAS în percentila <5 corespunzătoare pentru vârsta pacientului. În cazul în care pacienții prezintă probleme de tolerabilitate (TAS percentila <5 corespunzătoare pentru vârsta pacientului, hipotensiune arterială simptomatică, hiperkaliemie, disfuncție renală), se recomandă ajustarea dozelor medicamentelor concomitente, reducerea temporară a dozei sau oprirea tratamentului cu Neparvis (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (rată de filtrare glomerulară estimată (RFGe) 60-90 ml/min/1,73 m²).

Trebuie avută în vedere administrarea a jumătate din doza inițială la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG $30\text{--}60\text{ ml/min/1,73 m}^2$). Deoarece există experiență clinică foarte limitată la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG $<30\text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 5.1), Neparvis trebuie utilizat cu precauție și se recomandă administrarea a jumătate din doza inițială. La pacienții copii și adolescenți cu greutatea corporală de minimum 40 kg și sub 50 kg, se recomandă o doză inițială de 0,8 mg/kg de două ori pe zi (administrată sub formă de granule). După inițierea tratamentului, doza trebuie crescută urmând titrarea recomandată a dozei la intervale de 2-4 săptămâni.

Nu există experiență la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și nu se recomandă utilizarea Neparvis.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei atunci când se administrează Neparvis la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasele Child-Pugh A).

Există experiență clinică limitată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) sau cu valori ale aspartat aminotransferazei (AST)/ alanin aminotransferazei (ALT) mai mari decât dublul limitei superioare normale. Neparvis trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți și doza recomandată este jumătate din doza inițială (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienții copii și adolescenți cu greutate corporală de minimum 40 kg și sub 50 kg, se recomandă o doză inițială de 0,8 mg/kg de două ori pe zi (administrată sub formă de granule). După inițierea tratamentului, doza trebuie crescută urmând titrarea recomandată a dozei la intervale de 2-4 săptămâni.

Neparvis este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară sau colestază (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Neparvis la copii cu vârsta sub 1 an nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind administrarea.

Mod de administrare

Administrare orală.

Neparvis poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar cu apă. Nu se recomandă divizarea sau sfărâmarea comprimatelor.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Administrarea concomitentă cu inhibitori ECA (vezi pct. 4.4 și 4.5). Neparvis nu trebuie administrat la mai puțin de 36 ore de la întreruperea tratamentului cu un inhibitor ECA.
- Antecedente cunoscute de angioedem legate de administrarea anterioară a tratamentului cu un inhibitor ECA sau un BRA (vezi pct. 4.4).
- Angioedem ereditar sau idiopatic (vezi pct. 4.4).
- Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau la pacienții cu insuficiență renală (RFG $<60\text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.4 și 4.5).
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază (vezi pct. 4.2).
- Trimestrele al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

Hipotensiune arterială

Tratamentul trebuie inițiat doar dacă TAS este ≥ 100 mmHg pentru pacienți adulți sau în percentila ≥ 5 corespunzătoare pentru vârsta pacientului la copii și adolescenți. Pacienții cu TAS sub aceste valori nu au fost studiați (vezi pct. 5.1). În timpul studiilor clinice (vezi pct. 4.8), au fost raportate cazuri de hipotensiune arterială simptomatică la pacienții adulți tratați cu sacubitril/valsartan, mai ales la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă, pacienți cu boală renală și pacienți cu TAS scăzută (<112 mmHg). La începerea tratamentului sau în timpul creșterii dozei de sacubitril/valsartan, trebuie monitorizată regulat tensiunea arterială. Dacă apare hipotensiune arterială, se recomandă scăderea temporară a dozei sau oprirea administrării sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.2). Trebuie avută în vedere ajustarea dozei de diuretice, dozei de antihipertensive administrate concomitent și tratamentul altor cauze ale hipotensiunii (de exemplu, hipovolemie). Este posibilă apariția hipotensiunii arteriale dacă pacientul prezintă depleție de volum, de exemplu, în urma tratamentului cu diuretice, restricției consumului de sare, diareei sau vărsăturilor. Depleția de sodiu și/sau volum trebuie corectată înainte de începerea tratamentului cu sacubitril/valsartan. Cu toate acestea, trebuie evaluată cu atenție o astfel de acțiune de corecție, luându-se în calcul riscul de supraîncărcare de volum.

Insuficiență renală

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

Deteriorarea funcției renale

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

Hiperpotasemie

Tratamentul nu trebuie inițiat dacă concentrațiile plasmatice ale potasiului sunt $>5,4$ mmol/l la pacienții adulți și $>5,3$ mmol/l la pacienții copii și adolescenți. Administrarea sacubitril/valsartan poate fi asociată cu un risc crescut de apariție a hiperpotasemiei, deși poate apărea și hipopotasemia (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea valorilor potasiului plasmatic, mai ales la pacienții care prezintă factori de risc, cum sunt insuficiență renală, diabet zaharat sau hipoaldosteronism, care au un regim alimentar cu conținut ridicat de potasiu sau cărora li se administrează antagoniști de mineralocorticoizi (vezi pct. 4.2). Dacă pacienții prezintă hiperpotasemie semnificativă din punct de vedere clinic, se recomandă ajustarea medicației administrate concomitent sau scăderea temporară sau oprirea administrării. Dacă valorile plasmatice ale potasiului sunt $>5,4$ mmol/l, trebuie avută în vedere întreruperea administrării medicamentului.

Angioedem

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

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

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

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

Angioedemul intestinal a fost raportat la pacienții tratați cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, inclusiv valsartan (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat dureri abdominale, greață, vărsături și diaree. Simptomele s-au remis după întreruperea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II. Dacă se diagnostichează angioedemul intestinal, trebuie întreruptă administrarea de sacubitril/valsartan și trebuie inițiată monitorizarea adecvată, până la remisia completă a simptomelor.

Pacienți cu stenoza arterei renale

Sacubitril/valsartan poate crește uremia sanguină și creatininemia la pacienții cu stenoză bilaterală sau unilaterală a arterei renale. Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu stenoza arterei renale și se recomandă monitorizarea funcției renale.

Pacienți cu clasă funcțională New York Heart Association (NYHA) IV

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

Peptida natriuretică de tip B (BNP)

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

Pacienți cu insuficiență hepatică

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

Tulburări psihice

Evenimentele psihice, precum halucinațiile, paranoia și tulburările de somn, în contextul evenimentelor psihotice, au fost asociate cu administrarea sacubitril/valsartan. Dacă un pacient prezintă astfel de evenimente, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu sacubitril/valsartan.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per de doză 97 mg/103 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni care duc la o contraindicație

Inhibitori ECA

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

Aliskiren

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

Interacțiuni care duc la nerecomandarea utilizării concomitente

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

Interacțiuni care necesită măsuri de precauție

Substraturi OATP1B1 și OATP1B3, de exemplu, statine

Datele *in vitro* indicată faptul că sacubitril inhibă transportorii OATP1B1 și OATP1B3. Prin urmare, Neparvis poate crește expunerea sistemică a substraturilor OATP1B1 și OATP1B3, cum sunt statinele. Administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan a crescut C_{max} a atorvastatinei și a metaboliților acesteia cu până la de 2 ori și ASC cu până la de 1,3 ori. Trebuie procedat cu precauție atunci când sacubitril/valsartan se administrează concomitent cu statine. Nu a fost observată nicio interacțiune medicamentoasă relevantă din punct de vedere clinic atunci când simvastatina și Neparvis au fost administrate concomitent.

Inhibitori PDE5, inclusiv sildenafil

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

Potasiu

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

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

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

Litiu

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

Furosemid

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

Nitrați, de exemplu, nitroglicerină

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

Transportori OATP și MRP2

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

Metformină

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

Fără interacțiuni semnificative

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Valsartan

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

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

Sacubitril

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

Sacubitril/valsartan

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

Alăptarea

Datele limitate arată că sacubitril și metabolitul său activ LBQ657 se excretă în laptele uman în cantități foarte mici, cu o doză relativă estimată pentru sugari de 0,01% pentru sacubitril și 0,46% pentru metabolitul activ LBQ657, atunci când sunt administrate femeilor care alăptează, în doză de 24 mg/26 mg sacubitril/valsartan, de două ori pe zi. În timpul aceluiași determinări, valsartan s-a aflat sub limita de detecție. Nu sunt suficiente date cu privire la efectele sacubitril/valsartan asupra nou-născuților/sugarilor. Din cauza riscului posibil de apariție a reacțiilor adverse asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, Neparvis nu este recomandat la femeile care alăptează.

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la adulți în timpul tratamentului cu sacubitril/valsartan au fost hipotensiunea arterială (17,6%), hiperpotasemia (11,6%) și insuficiența renală (10,1%) (vezi pct. 4.4). La pacienții tratați cu sacubitril/valsartan, s-a raportat angioedemul (0,5%) (vezi descrierea anumitor reacții adverse).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și apoi după frecvență, cu cele mai frecvente menționate mai întâi, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt enumerate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Lista reacțiilor adverse

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

* Descrierea anumitor reacții adverse.

** Inclusiv halucinații auditive și vizuale.

Descrierea anumitor reacții adverse

Angioedem

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

Hiperpotasemie și concentrații crescute ale potasiului

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

Tensiune arterială

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

Insuficiență renală

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

Copii și adolescenți

În studiul PANORAMA-HF, siguranța sacubitril/valsartan a fost evaluată într-un studiu randomizat, controlat activ, cu durata de 52 săptămâni, la 375 pacienți copii și adolescenți cu insuficiență cardiacă (IC), cu vârsta de la 1 lună până la <18 ani, comparativ cu enalapril. Cei 215 pacienți care au trecut la extensia în regim deschis, pe termen lung, a studiului (PANORAMA-HF OLE) au fost tratați pentru o perioadă mediană de 2,5 ani, timp de până la 4,5 ani. Profilul de siguranță observat în ambele studii a fost similar cu cel observat la pacienții adulți. Datele de siguranță la pacienții cu vârstă de la 1 lună până la <1 an sunt limitate.

Sunt disponibile date limitate de siguranță la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică moderată sau insuficiență renală moderată până la severă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

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

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

Este improbabil ca acest medicament să fie eliminat prin hemodializă din cauza potențialului său mare de legare de proteine (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină; blocanți ai receptorilor angiotensinei II (BRA), alte asocieri, codul ATC: C09DX04

Mecanism de acțiune

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

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

Efecte farmacodinamice

Efectele farmacodinamice ale sacubitril/valsartan au fost evaluate după administrarea de doze unice și doze multiple la subiecți sănătoși și la pacienți cu insuficiență cardiacă, care sunt conforme cu inhibarea simultană a neprilizinei și blocarea SRAA. În cadrul unui studiu controlat cu valsartan, cu durata de 7 zile, la pacienți cu fracție de ejeție redusă (ICFER), administrarea sacubitril/valsartan a dus la o creștere a natriurezei, o valoare a cGMP crescută în urină și concentrații plasmatice scăzute ale peptidei natriuretice proatriale din regiunea mediană (MR-proANP) și ale peptidei natriuretice prohormon N-terminal de la nivel cerebral (NT-proBNP) comparativ cu valsartan. Într-un studiu cu durata de 21 zile la pacienți cu ICFER, sacubitril/valsartan a crescut semnificativ ANP și cGMP în urină și cGMP plasmatic și a scăzut NT-proBNP plasmatic, valorile de aldosteron și endotelină-1 comparativ cu valorile inițiale. De asemenea, receptorul AT1 a fost blocat, așa cum a fost demonstrat de o activitate plasmatică crescută a reninei și de concentrații plasmatice crescute de renină. În studiul PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan a scăzut valoarea NT-proBNP plasmatic și a crescut BNP plasmatic și cGMP din urină comparativ cu enalapril. În studiul PANORAMA-HF, s-a observat o scădere a NT-proBNP în săptămânile 4 și 12 pentru sacubitril/valsartan (40,2% și 49,8%) și enalapril (18,0% și 44,9%) comparativ cu momentul inițial. Nivelurile NT-proBNP au continuat să scadă pe durata studiului, cu o scădere de 65,1% pentru sacubitril/valsartan și 61,6% pentru enalapril în săptămâna 52, comparativ cu momentul inițial. BNP nu este un biomarker adecvat al insuficienței cardiace la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan deoarece este un substrat de neprilizinei (vezi pct. 4.4). NT-proBNP nu este un substrat de neprilizină și este, prin urmare, un biomarker mai adecvat.

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, a fost un studiu pivot, internațional, randomizat, dublu-orb, de fază 3, la 442 pacienți, care a comparat sacubitril/valsartan cu enalapril, ambele administrate la pacienți adulți cu insuficiență cardiacă cronică, clasele II-IV NYHA, și fracție redusă de ejeție (fracție de ejeție ventriculară stângă [FEVS] $\leq 40\%$, ulterior modificată la $\leq 35\%$) pe lângă alt tratament pentru insuficiența cardiacă. Criteriul final principal a fost combinația dintre deces din cauze cardiovasculare (CV) sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace (IC). Pacienții cu TAS < 100 mmHg, insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min/1,73 m²) și insuficiență hepatică severă au fost excluși în faza de screening și, prin urmare, nu au fost studiați prospectiv.

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

Pacienților li s-a cerut să întrerupă administrarea tratamentului existent cu inhibitor ECA sau BRA și să înceapă o perioadă secvențială, unic oarbă, în care li s-a administrat tratament cu enalapril 10 mg, de două ori pe zi, urmat de tratament unic orb cu sacubitril/valsartan 100 mg, de două ori pe zi, cu creșterea dozei la 200 mg, de două ori pe zi (vezi pct. 4.8 privind întreruperea administrării medicamentului în această perioadă). Apoi au fost randomizați pentru o perioadă dublu-orb a studiului, în care li s-a administrat fie sacubitril/valsartan 200 mg, fie enalapril 10 mg, de două ori pe zi [sacubitril/valsartan (n=4 209); enalapril (n=4 233)].

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

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

Sacubitril/valsartan a fost superior față de enalapril, reducând riscul decesului din cauze cardiovasculare sau al spitalizărilor din cauza insuficienței cardiace la 21,8% comparativ cu 26,5% la pacienții tratați cu enalapril. Scăderile riscului absolut au fost de 4,7% pentru obiectivul compus de deces din cauze cardiovasculare sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace, 3,1% numai pentru deces din cauze cardiovasculare și 2,8% numai pentru spitalizare din cauza insuficienței cardiace. Scăderea riscului relativ a fost de 20% față de enalapril (vezi Tabelul 3). Acest efect a fost observat devreme și s-a menținut pe întreaga durată a studiului (vezi Figura 1). Ambele componente au contribuit la reducerea riscului. Moartea subită a reprezentat 45% din decesele din cauze cardiovasculare și a scăzut cu 20% la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan comparativ cu pacienții tratați cu enalapril (rata de risc [RR] 0,80, $p=0,0082$). Insuficiența de pompă a inimii a reprezentat 26% din numărul deceselor cardiovasculare și a scăzut cu 21% la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan comparativ cu pacienții tratați cu enalapril (RR 0,79, $p=0,0338$).

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

Sacubitril/valsartan a îmbunătățit supraviețuirea, cu o reducere semnificativă de 2,8% a mortalității din toate cauzele (sacubitril/valsartan 17%, enalapril 19,8%). Reducerea riscului relativ a fost de 16% comparativ cu enalapril (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3 Efectul tratamentului pentru criteriul final principal compus, componentele sale și mortalitatea din toate cauzele într-o perioadă mediană de urmărire de 27 luni

	Sacubitril/valsartan N=4 187 [#] n (%)	Enalapril N=4 212 [#] n (%)	Risc relativ (Î 95%)	Reducere a riscului relativ	valoare p ***
Criteriu final principal compus, deces din cauze cardiovasculare și spitalizări din cauza insuficienței cardiace*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Componentele individuale ale criteriului final primar compus					
Deces din cauze cardiovasculare **	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Prima spitalizare din cauza insuficienței cardiace	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Criteriu final secundar					
Mortalitate din toate cauzele	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

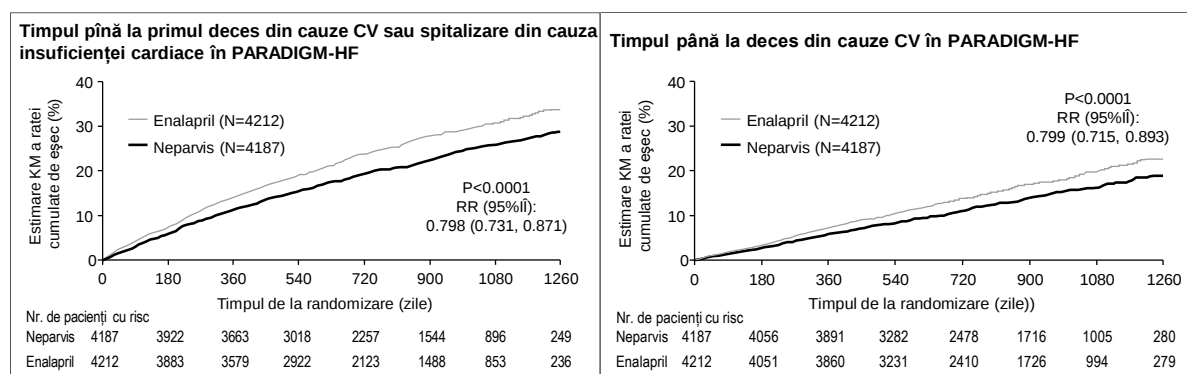
*Criteriul final principal a fost definit ca fiind timpul până la primul eveniment sub forma decesului din cauze CV sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace.

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

***Valoare p unilaterală

[#] Set complet de analize

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



TITRATION

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

Un număr mai mare de pacienți cărora nu li s-a administrat niciodată tratament cu un inhibitor ECA sau un BRA sau cărora li s-a administrat tratamentul la o doză mai mică (echivalentul a <10 mg enalapril/zi) au putut atinge și menține doza de sacubitril/valsartan 200 mg când aceasta a fost crescută pe durată a 6 săptămâni (84,8%) comparativ cu 3 săptămâni (73,6%). Per total, 76% dintre pacienți au atins și menținut o doză-țintă de sacubitril/valsartan 200 mg de două ori pe zi, fără întreruperea dozei sau scăderea acesteia într-o perioadă de 12 săptămâni.

Copii și adolescenți

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, un studiu de fază 3, a fost un studiu multinațional, randomizat, dublu-orb, care a comparat sacubitril/valsartan și enalapril la 375 pacienți copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 1 lună și <18 ani, cu insuficiență cardiacă datorată disfuncției sistolice sistemice a ventriculului stâng (FEVS $\leq 45\%$ sau fracție de scurtare $\leq 22,5\%$). Obiectivul principal a fost de a determina dacă sacubitril/valsartan a fost superior enalaprilului la pacienții copii cu IC, pe o durată de tratament de 52 săptămâni, pe baza unui obiectiv final de clasificare globală. Obiectivul final principal global a fost derivat prin clasificarea pacienților (rezultat de la cel mai slab la cel mai bun) pe baza evenimentelor clinice, cum sunt exitus, inițierea suportului vital mecanic, includerea pe lista pentru transplant cardiac urgent, agravarea IC, măsurări ale capacității funcționale (scorurile NYHA/ROSS) și simptomele IC raportate de pacient (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Pacienții cu ventricul drept sistemic sau ventricul unic și pacienții cu cardiomiopatie restrictivă sau hipertrofică au fost excluși din studiu. Doza țintă de întreținere sacubitril/valsartan a fost de 2,3 mg/kg de două ori pe zi la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și <1 an și 3,1 mg/kg de două ori pe zi la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 și <18 ani, cu o doză maximă de 200 mg de două ori pe zi. Doza țintă de menținere a enalaprilului a fost de 0,15 mg/kg de două ori pe zi la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și <1 an și 0,2 mg/kg de două ori pe zi la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 și <18 ani, cu o doză maximă de 10 mg de două ori pe zi.

În cadrul studiului, 9 pacienți au avut vârsta cuprinsă între 1 lună și <1 an, 61 pacienți au avut vârsta cuprinsă între 1 an și <2 ani, 85 pacienți au avut vârsta cuprinsă între 2 și <6 ani și 220 pacienți au avut vârsta cuprinsă între 6 și <18 ani. La momentul inițial, 15,7% dintre pacienți au fost clasa I NYHA/ROSS, 69,3% au fost clasa II, 14,4% au fost clasa III și 0,5% au fost clasa IV. Valoarea medie a FEVS a fost de 32%. Cele mai frecvente cauze care au stat la baza insuficienței cardiace au fost legate de cardiomiopatie (63,5%). Înainte de participarea la studiu, pacienții au fost tratați cel mai frecvent cu inhibitori ECA/BRA (93%), beta-blocante (70%), antagoniști ai aldosteronului (70%) și diuretice (84%).

Cotele Mann-Whitney ale obiectivului final primar pentru clasificare globală au fost de 0,907 (Î 95% 0,72, 1,14), numeric în favoarea sacubitril/valsartan (vezi Tabelul 4). Sacubitril/valsartan și enalapril au prezentat îmbunătățiri relevante clinic comparabile ale obiectivelor finale secundare ale clasei NYHA/ROSS și ale modificării scorului PGIS comparativ cu valoarea inițială. La săptămâna 52, modificările clasei funcționale NYHA/ROSS față de valoarea inițială au fost: îmbunătățite la 37,7% și 34,0%; neschimbate în 50,6% și 56,6%; agravate la 11,7% și 9,4% dintre pacienții care au primit sacubitril/valsartan, respectiv enalapril. În mod similar, modificările scorului PGIS față de valoarea inițială au fost: îmbunătățite la 35,5% și 34,8%; nemodificate în 48,0% și 47,5%; agravate la 16,5% și 17,7% dintre pacienții tratați cu sacubitril/valsartan, respectiv enalapril. NT proBNP a fost redus substanțial față de valoarea inițială în ambele grupuri de tratament. Amploarea reducerii NT-proBNP la administrarea Neparvis a fost similară cu cea observată la pacienții adulți cu insuficiență cardiacă din studiul PARADIGM-HF. Deoarece sacubitril/valsartan a îmbunătățit rezultatele și a redus NT-proBNP în PARADIGM-HF, reducerile NT-proBNP cuplate cu îmbunătățirile simptomatice și funcționale față de momentul inițial observate în PANORAMA-HF au fost considerate o bază rezonabilă pentru a deduce beneficiile clinice la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență cardiacă. Au fost prea puțini pacienți cu vârsta sub 1 an pentru a evalua eficacitatea sacubitril/valsartan la această grupă de vârstă.

Tabelul 4 Efectul tratamentului pentru obiectivul final principal pentru clasificare globală în PANORAMA-HF

	Sacubitril/valsartan N=187	Enalapril N=188	Efectul tratamentului
Obiectivul final principal pentru clasificare globală	Probabilitatea unui rezultat favorabil (%) [*]	Probabilitatea unui rezultat favorabil (%) [*]	Cote Mann-Whitney ^{**} (Î 95%)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

^{*} Probabilitatea unui rezultat favorabil sau probabilitatea Mann-Whitney (MWP) privind un tratament dat a fost estimată pe baza procentajului de punctaj în comparații pe perechi a scorului global între pacienții tratați cu sacubitril/valsartan față de pacienții tratați cu enalapril (fiecare scor mai mare se consideră un punct și fiecare scor egal se consideră o jumătate de punct).

^{**}Cotele Mann-Whitney au fost calculate conform MWP estimat pentru enalapril împărțit la MWP estimat pentru sacubitril/valsartan, cu cote <1 în favoarea sacubitril/valsartan și >1 în favoarea enalapril.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Adulți

Absorbție

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

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

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

Studiile *in vitro* privind metabolizarea indică faptul că potențialul de interacțiuni cu medicamente pe bază de enzime CYP450 este redus, dat fiind că metabolizarea sacubitril/valsartan prin enzimele CYP450 este limitată. Sacubitril/valsartan nu induce sau inhibă enzimele CYP450.

Eliminare

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

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

Liniaritate/Non-liniaritate

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

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Efectul genului

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

Copii și adolescenți

Farmacocinetica sacubitril/valsartan a fost evaluată la pacienți copii și adolescenți cu insuficiență cardiacă cu vârsta de la 1 lună până la <1 an și de la 1 an până la <18 ani și a indicat faptul că profilul farmacocinetic al sacubitril/valsartan la pacienții copii și adolescenți și cei adulți este similar.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Fertilitatea, reproducerea și dezvoltarea

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

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

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

Alte date preclinice

Sacubitril/valsartan

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

Sacubitril

La șobolanii tineri tratați cu sacubitril (zilele 7 la 70 după naștere), a existat o scădere a dezvoltării masei osoase și a alungirii oaselor corespunzătoare vârstei, la un nivel aproximativ dublu al expunerii ASC la metabolitul activ al sacubitril, LBQ657, la doza de 3,1 mg/kg de două ori zilnic, de sacubitril/valsartan pentru copii și adolescenți. Mecanismul acestor constatări la șobolanii tineri și, în consecință, relevanța la populația de copii și adolescenți sunt necunoscute. Un studiu efectuat la șobolanii adulți a evidențiat un efect tranzitoriu minim asupra densității minerale osoase, dar nu și asupra oricăror altor parametri relevanți pentru creșterea osoasă, ceea ce a sugerat că sacubitril nu are un efect relevant la nivel osos la pacienții adulți în condiții normale. Cu toate acestea, nu poate fi exclusă o interferență ușoară și tranzitorie a sacubitril în faza inițială a vindecării fracturilor la adulți. Datele clinice la pacienții copii și adolescenți (studiul PANORAMA-HF) nu au evidențiat faptul că sacubitril/valsartan are un impact asupra greutateii corporale, înălțimii, circumferinței capului și incidenței fracturilor. Densitatea osoasă nu a fost măsurată în studiu. Datele pe termen lung la pacienții copii și adolescenți (PANORAMA-HF OLE) nu au evidențiat dovezi ale efectelor adverse ale sacubitril/valsartan asupra creșterii (osoase) sau incidenței fracturilor.

Valsartan

La șobolanii tineri tratați cu valsartan (zilele 7 la 70 după naștere), doze mici de 1 mg/kg și zi au produs modificări renale ireversibile persistente care au constat în nefropatie tubulară (uneori însoțită de necroză epitelială tubulară) și dilatare pelviană. Aceste modificări renale reprezintă un efect farmacologic exagerat anticipat care convertește inhibitorii enzimei și blocanții de tip 1 ai angiotensinei II; astfel de efecte sunt observate dacă șobolanii sunt tratați în primele 13 zile de viață. Această perioadă coincide cu 36 săptămâni de gestație la om, care ocazional se poate prelungi până la 44 săptămâni de la concepție la om. Maturizarea renală funcțională este un proces în curs în primii ani de viață la om. Ca urmare, nu poate fi exclusă o relevanță clinică la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 1 an, în timp ce datele preclinice nu indică existența unei probleme de siguranță pentru pacienți copii și adolescenți cu vârsta de peste 1 an.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină

Hidroxiopropilceluloză cu substituție redusă

Crospovidonă, tip A

Stearat de magneziu

Talc

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Învelișul filmat

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate filmate

Hipromeloză, tip substituție 2910 (3 mPa·s)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol (4000)

Talc

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

Neparvis 49 mg/51 mg comprimate filmate

Hipromeloză, tip substituție 2910 (3 mPa·s)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol (4000)

Talc

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Neparvis 97 mg/103 mg comprimate filmate

Hipromeloză, tip substituție 2910 (3 mPa·s)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol (4000)

Talc

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PVDC.

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate filmate

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

Neparvis 49 mg/51 mg comprimate filmate

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

Neparvis 97 mg/103 mg comprimate filmate

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate filmate

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

Neparvis 49 mg/51 mg comprimate filmate

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

Neparvis 97 mg/103 mg comprimate filmate

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 mai 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 11 februarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Neparvis 6 mg/6 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

Neparvis 15 mg/16 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Neparvis 6 mg/6 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

Fiecare capsulă conține patru granule, echivalentul a sacubitril 6,1 mg și valsartan 6,4 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

Neparvis 15 mg/16 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

Fiecare capsulă conține zece granule, echivalentul a sacubitril 15,18 mg și valsartan 16,07 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule ambalate în capsule care trebuie deschise (granule în capsule)

Granulele sunt de culoare albă până la ușor galbenă și rotunde, cu formă biconvexă și de aproximativ 2 mm în diametru. Acestea sunt furnizate într-o capsulă dură care trebuie deschisă înainte de administrare.

Neparvis 6 mg/6 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

Capsula constă într-un capac de culoare albă, marcat cu „04” cu roșu, și un corp transparent, marcat „NVR” cu roșu. Atât pe corpul capsulei, cât și pe capac, este inscripționată o săgeată.

Neparvis 15 mg/16 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

Capsula constă într-un capac de culoare galbenă, marcat cu „10” cu roșu, și un corp transparent, marcat „NVR” cu roșu. Atât pe corpul capsulei, cât și pe capac, este inscripționată o săgeată.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Insuficiență cardiacă la copii și adolescenți

Neparvis este indicat la copii și adolescenți cu vârsta de peste 1 an pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice simptomatice, cu disfuncție sistolică ventriculară stângă (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Considerații generale

Neparvis nu trebuie administrat concomitent cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau un blocant al receptorilor angiotensinei II (BRA). Din cauza riscului posibil de apariție a angioedemului la administrarea concomitentă cu un inhibitor ECA, administrarea Neparvis trebuie începută după trecerea a minimum 36 ore de la întreruperea administrării tratamentului cu inhibitorul ECA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

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

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

Insuficiență cardiacă la copii și adolescenți

Tabelul 1 prezintă doza recomandată pentru pacienții copii și adolescenți. Doza recomandată trebuie administrată oral, de două ori pe zi. Doza trebuie crescută la intervale de 2-4 săptămâni, în funcție de tolerabilitatea pacientului.

Cea mai mică doză recomandată este de 6 mg/6 mg. Dozele pot fi rotunjite în sus sau în jos la cea mai apropiată combinație de capsule întregi de 6 mg/6 mg și/sau 15 mg/16 mg. La rotunjirea dozei în sus sau în jos în timpul fazei de titrare a dozei, trebuie avută în vedere asigurarea unei creșteri progresive a dozei-țintă.

Pentru pacienții cu o greutate corporală mai mare de 40 kg, se poate utiliza Neparvis comprimate filmate.

Tabelul 1 Titrare recomandată a dozei

Greutatea corporală a pacientului	A se administra de două ori pe zi			
	Jumătate din doza inițială*	Doza inițială	Doză intermediară	Doza-țintă
Pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală sub 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală de minimum 40 kg și sub 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală de minimum 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

*Se recomandă jumătate din doza inițială pacienților cărora nu li s-a administrat tratament cu un inhibitor ECA sau un BRA sau cărora li se administrează doze mici din aceste medicamente, pacienților care au insuficiență renală [rata de filtrare glomerulară estimată [RFG_e] <60 ml/min/1,73 m²] și pacienților care au insuficiență hepatică moderată (vezi populațiile speciale). #0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg și 3,1 mg/kg se referă la cantitatea combinată a sacubitril și valsartan și se administrează sub formă de granule.

La pacienții cărora nu li se administrează în prezent un inhibitor ECA sau un BRA sau cărora li se administrează doze mici din aceste medicamente, se recomandă jumătate din doza inițială. La pacienții copii și adolescenți cu o greutate cuprinsă între minimum 40 kg și sub 50 kg, se recomandă o doză inițială de 0,8 mg/kg de două ori pe zi (administrată sub formă de granule). După inițierea tratamentului, doza trebuie crescută până la nivelul dozei inițiale standard conform cu titrarea recomandată a dozei în Tabelul 1 și ajustată la fiecare 3-4 săptămâni.

De exemplu, un pacient copil, cu greutatea corporală de 25 kg, căruia nu i s-a administrat anterior un inhibitor ECA, trebuie să înceapă cu administrarea a jumătate din doza inițială standard, care corespunde la 20 mg ($25 \text{ kg} \times 0,8 \text{ mg/kg}$), de două ori pe zi, administrată sub formă de granule. După rotunjirea la cel mai apropiat număr de capsule întregi, aceasta corespunde la 2 capsule a 6 mg/6 mg sacubitril/valsartan, de două ori pe zi.

Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu o valoare serică a potasiului $>5,3 \text{ mmol/l}$ sau cu tensiune arterială sistolică (TAS) în percentila <5 corespunzătoare pentru vârsta pacientului. În cazul în care pacienții prezintă probleme de tolerabilitate (TAS percentila <5 corespunzătoare pentru vârsta pacientului, hipotensiune arterială simptomatică, hiperkaliemie, disfuncție renală), se recomandă ajustarea dozelor medicamentelor concomitente, reducerea temporară a dozei sau oprirea tratamentului cu Neparvis (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFGe 60-90 ml/min/1,73 m²).

Trebuie avută în vedere administrarea a jumătate din doza inițială la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFGe 30-60 ml/min/1,73 m²). Deoarece există experiență clinică foarte limitată la pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 5.1), Neparvis trebuie utilizat cu precauție și se recomandă administrarea a jumătate din doza inițială. La pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală de minimum 40 kg și sub 50 kg, se recomandă o doză inițială de 0,8 mg/kg de două ori pe zi. După inițierea tratamentului, doza trebuie crescută urmând titrarea recomandată a dozei la intervale de 2-4 săptămâni.

Nu există experiență la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și nu se recomandă administrarea Neparvis.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei atunci când se administrează Neparvis la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasele Child-Pugh A).

Există experiență clinică limitată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) sau cu valori ale aspartat aminotransferazei (AST)/alanin aminotransferazei (ALT) mai mari decât dublul limitei superioare normale. Neparvis trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți și doza inițială recomandată este jumătate din doza inițială (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienții copii și adolescenți cu greutate corporală de minimum 40 kg și sub 50 kg, se recomandă o doză inițială de 0,8 mg/kg de două ori pe zi. După inițierea tratamentului, doza trebuie crescută urmând titrarea recomandată a dozei la intervale de 2-4 săptămâni.

Neparvis este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară sau colestază (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Neparvis la copii cu vârsta sub 1 an nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind administrarea

Mod de administrare

Administrare orală.

Neparvis granule se administrează prin deschiderea capsulei și presărarea conținutului pe o cantitate mică de alimente moi (1 până la 2 lingurițe). Alimentele care conțin granulele trebuie consumate imediat. Pacienții pot primi fie capsule de 6 mg/6 mg (capac alb), fie capsule de 15 mg/16 mg (capac galben) sau ambele pentru a ajunge la dozele necesare (vezi pct. 6.6). Capsula nu trebuie înghițită. Învelișurile goale trebuie aruncate după utilizare și nu trebuie înghițite.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

Hipotensiune arterială

Tratamentul trebuie inițiat doar dacă TAS este ≥ 100 mmHg pentru pacienți adulți sau percentila ≥ 5 corespunzătoare pentru vârsta pacientului la copii și adolescenți. Pacienții cu TAS sub aceste valori nu au fost studiați (vezi pct. 5.1). În timpul studiilor clinice (vezi pct. 4.8), au fost raportate cazuri de hipotensiune arterială simptomatică la pacienții adulți tratați cu sacubitril/valsartan, mai ales la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă, pacienți cu boală renală și pacienți cu TAS scăzută (< 112 mmHg). La începerea tratamentului sau în timpul creșterii dozei de sacubitril/valsartan, trebuie monitorizată regulat tensiunea arterială. Dacă apare hipotensiune arterială, se recomandă scăderea temporară a dozei sau oprirea administrării sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.2). Trebuie avută în vedere ajustarea dozei de diuretice, dozei de antihipertensive administrate concomitent și tratamentul altor cauze ale hipotensiunii (de exemplu, hipovolemie). Este posibilă apariția hipotensiunii arteriale dacă pacientul prezintă depleție de volum, de exemplu, în urma tratamentului cu diuretice, restricției consumului de sare, diareei sau vărsăturilor. Depleția de sodiu și/sau volum trebuie corectată înainte de începerea tratamentului cu sacubitril/valsartan. Cu toate acestea, trebuie evaluată cu atenție o astfel de acțiune de corecție, luându-se în calcul riscul de supraîncărcare de volum.

Insuficiență renală

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

Deteriorarea funcției renale

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

Hiperpotasemie

Tratamentul nu trebuie inițiat dacă concentrațiile plasmatice ale potasiului sunt $> 5,4$ mmol/l la pacienții adulți și $> 5,3$ mmol/l la pacienții copii și adolescenți. Administrarea sacubitril/valsartan poate fi asociată cu un risc crescut de apariție a hiperpotasemiei, deși poate apărea și hipopotasemia (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea valorilor potasiului plasmatic, mai ales la pacienții care prezintă factori de risc, cum sunt insuficiență renală, diabet zaharat sau hipoaldosteronism, care au un regim alimentar cu conținut ridicat de potasiu sau cărora li se administrează antagoniști de mineralocorticoizi (vezi pct. 4.2). Dacă pacienții prezintă hiperpotasemie semnificativă din punct de vedere clinic, se recomandă ajustarea medicației administrate concomitent sau scăderea temporară sau oprirea administrării. Dacă valorile plasmatice ale potasiului sunt $> 5,4$ mmol/l, trebuie avută în vedere întreruperea administrării medicamentului.

Angioedem

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

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

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

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

Angioedemul intestinal a fost raportat la pacienții tratați cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, inclusiv valsartan (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat dureri abdominale, greață, vărsături și diaree. Simptomele s-au remis după întreruperea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II. Dacă se diagnostichează angioedemul intestinal, trebuie întreruptă administrarea de sacubitril/valsartan și trebuie inițiată monitorizarea adecvată, până la remisia completă a simptomelor.

Pacienți cu stenoza arterei renale

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

Pacienți cu clasă funcțională New York Heart Association (NYHA) IV

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

Peptida natriuretică de tip B (BNP)

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

Pacienții cu insuficiență hepatică

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

Tulburări psihice

Evenimentele psihice, precum halucinațiile, paranoia și tulburările de somn, în contextul evenimentelor psihotice, au fost asociate cu administrarea sacubitril/valsartan. Dacă un pacient prezintă astfel de evenimente, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu sacubitril/valsartan.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 97 mg/103 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni care duc la o contraindicație

Inhibitori ECA

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

Aliskiren

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

Interacțiuni care duc la nerecomandarea utilizării concomitente

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

Interacțiuni care necesită măsuri de precauție

Substraturi OATP1B1 și OATP1B3, de exemplu, statine

Datele *in vitro* indică faptul că sacubitril inhibă transportorii OATP1B1 și OATP1B3. Prin urmare, Neparvis poate crește expunerea sistemică a substraturilor OATP1B1 și OATP1B3, cum sunt statinele. Administrarea concomitentă a sacubitril/valsartan a crescut C_{max} a atorvastatinei și a metaboliților acesteia cu până la de 2 ori și ASC cu până la de 1,3 ori. Trebuie procedat cu precauție atunci când sacubitril/valsartan se administrează concomitent cu statine. Nu a fost observată nicio interacțiune medicamentoasă relevantă din punct de vedere clinic atunci când simvastatina și Neparvis au fost administrate concomitent.

Inhibitori PDE5, inclusiv sildenafil

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

Potasiu

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

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei-2 (COX-2)

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

Litiu

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

Furosemid

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

Nitrați, de exemplu, nitroglicerină

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

Transportori OATP și MRP2

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

Metformină

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

Fără interacțiuni semnificative

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Valsartan

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

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

Sacubitril

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

Sacubitril/valsartan

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

Alăptarea

Datele limitate arată că sacubitril și metabolitul său activ LBQ657 se excretă în laptele uman în cantități foarte mici, cu o doză relativă estimată pentru sugari de 0,01% pentru sacubitril și 0,46% pentru metabolitul activ LBQ657, atunci când sunt administrate femeilor care alăptează, în doză de 24 mg/26 mg sacubitril/valsartan, de două ori pe zi. În timpul aceluiași determinări, valsartan s-a aflat sub limita de detecție. Nu sunt suficiente date cu privire la efectele sacubitril/valsartan asupra nou-născuților/sugarilor. Din cauza riscului posibil de apariție a reacțiilor adverse asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, Neparvis nu este recomandat la femeile care alăptează.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și apoi după frecvență, cu cele mai frecvente menționate mai întâi, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt enumerate în ordinea descrescătoare a gravității.

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la adulți în timpul tratamentului cu sacubitril/valsartan au fost hipotensiunea arterială (17,6%), hiperpotasemia (11,6%) și insuficiența renală (10,1%) (vezi pct. 4.4). La pacienții tratați cu sacubitril/valsartan, s-a raportat angioedemul (0,5%) (vezi descrierea anumitor reacții adverse).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și apoi după frecvență, cu cele mai frecvente menționate mai întâi, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt enumerate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Lista reacțiilor adverse

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

* Descrierea anumitor reacții adverse.

** Inclusiv halucinații auditive și vizuale.

Descrierea anumitor reacții adverse

Angioedem

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

Hiperpotasemie și concentrații crescute ale potasiului

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

Tensiune arterială

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

Insuficiență renală

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

Copii și adolescenți

În studiul PANORAMA-HF, siguranța sacubitril/valsartan a fost evaluată într-un studiu randomizat, controlat activ, cu durată de 52 săptămâni, la 375 pacienți copii și adolescenți cu insuficiență cardiacă (IC), cu vârsta de la 1 lună până la <18 ani, comparativ cu enalapril. Cei 215 pacienți care au trecut la extensia în regim deschis, pe termen lung, a studiului (PANORAMA-HF OLE) au fost tratați pentru o perioadă mediană de 2,5 ani, timp de până la 4,5 ani. Profilul de siguranță observat în ambele studii a fost similar cu cel observat la pacienții adulți. Datele de siguranță la pacienții cu vârstă de la 1 lună până la <1 an au fost limitate.

Sunt disponibile date limitate de siguranță la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică moderată sau insuficiență renală moderată până la severă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

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

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

Este improbabil ca acest medicament să fie eliminat prin hemodializă din cauza potențialului său mare de legare de proteine (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină; blocanți ai receptorilor angiotensinei II (BRA), alte asocieri, codul ATC: C09DX04

Mecanism de acțiune

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

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

Efecte farmacodinamice

Efectele farmacodinamice ale sacubitril/valsartan au fost evaluate după administrarea de doze unice și doze multiple la subiecți sănătoși și la pacienți cu insuficiență cardiacă, care sunt conforme cu inhibarea simultană a neprilizinei și blocarea SRAA. În cadrul unui studiu controlat cu valsartan, cu durată de 7 zile, la pacienți cu fracție de ejeție redusă (ICFER), administrarea sacubitril/valsartan a dus la o creștere a natriurezei, o valoare a cGMP crescută în urină și concentrații plasmatice scăzute ale peptidei natriuretice proatriale din regiunea mediană (MR-proANP) și ale peptidei natriuretice prohormon N-terminal de la nivel cerebral (NT-proBNP) comparativ cu valsartan. Într-un studiu cu durată de 21 zile la pacienți cu ICFER, sacubitril/valsartan a crescut semnificativ ANP și cGMP în urină și cGMP plasmatic și a scăzut NT-proBNP plasmatic, valorile de aldosteron și endotelină-1 comparativ cu valorile inițiale. De asemenea, receptorul AT1 a fost blocat, așa cum a fost demonstrat de o activitate plasmatică crescută a reninei și de concentrații plasmatice crescute de renină. În studiul PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan a scăzut valoarea NT-proBNP plasmatic și a crescut BNP plasmatic și cGMP din urină comparativ cu enalapril. În studiul PANORAMA-HF, s-a observat o scădere a NT-proBNP în săptămânile 4 și 12 pentru sacubitril/valsartan (40,2% și 49,8%) și enalapril (18,0% și 44,9%) comparativ cu momentul inițial. Nivelurile NT-proBNP au continuat să scadă pe durata studiului, cu o scădere de 65,1% pentru sacubitril/valsartan și 61,6% pentru enalapril în săptămâna 52, comparativ cu momentul inițial. BNP nu este un biomarker adecvat al insuficienței cardiace la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan deoarece este un substrat de neprilizinei (vezi pct. 4.4). NT-proBNP nu este un substrat de neprilizină și este, prin urmare, un biomarker mai adecvat.

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, a fost un studiu pivot, multinațional, randomizat, dublu-orb, de fază 3, la 8 442 pacienți, care a comparat sacubitril/valsartan cu enalapril, ambele administrate la pacienți adulți cu insuficiență cardiacă cronică, clasele II-IV NYHA, și fracție redusă de ejeție (fracție de ejeție ventriculară stângă [FEVS] $\leq 40\%$, ulterior modificată la $\leq 35\%$) pe lângă alt tratament pentru insuficiența cardiacă. Criteriul final principal a fost combinația dintre deces din cauze cardiovasculare (CV) sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace (IC). Pacienții cu TAS < 100 mmHg, insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min/1,73 m²) și insuficiență hepatică severă au fost excluși în faza de screening și, prin urmare, nu au fost studiați prospectiv.

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

Pacienților li s-a cerut să întrerupă administrarea tratamentului existent cu inhibitor ECA sau BRA și să înceapă o perioadă secvențială, unic oarbă, în care li s-a administrat tratament cu enalapril 10 mg, de două ori pe zi, urmat de tratament unic orb cu sacubitril/valsartan 100 mg, de două ori pe zi, cu creșterea dozei la 200 mg, de două ori pe zi (vezi pct. 4.8 privind întreruperea administrării medicamentului în această perioadă). Apoi au fost randomizați pentru o perioadă dublu-orb a studiului, în care li s-a administrat fie sacubitril/valsartan 200 mg, fie enalapril 10 mg, de două ori pe zi [sacubitril/valsartan (n=4 209); enalapril (n=4 233)].

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

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

Sacubitril/valsartan a fost superior față de enalapril, reducând riscul decesului din cauze cardiovasculare sau al spitalizărilor din cauza insuficienței cardiace la 21,8% comparativ cu 26,5% la pacienții tratați cu enalapril. Scăderile riscului absolut au fost de 4,7% pentru obiectivul compus de deces din cauze cardiovasculare sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace, 3,1% numai pentru deces din cauze cardiovasculare și 2,8% numai pentru spitalizare din cauza insuficienței cardiace. Scăderea riscului relativ a fost de 20% față de enalapril (vezi Tabelul 3). Acest efect a fost observat devreme și s-a menținut pe întreaga durată a studiului (vezi Figura 1). Ambele componente au contribuit la reducerea riscului. Moartea subită a reprezentat 45% din decesele din cauze cardiovasculare și a scăzut cu 20% la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan comparativ cu pacienții tratați cu enalapril (rata de risc [RR] 0,80, $p=0,0082$). Insuficiența de pompă a inimii a reprezentat 26% din numărul deceselor cardiovasculare și a scăzut cu 21% la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan comparativ cu pacienții tratați cu enalapril (RR 0,79, $p=0,0338$).

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

Sacubitril/valsartan a îmbunătățit supraviețuirea, cu o reducere semnificativă de 2,8% a mortalității din toate cauzele (sacubitril/valsartan 17%, enalapril 19,8%). Reducerea riscului relativ a fost de 16% comparativ cu enalapril (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3 Efectul tratamentului pentru criteriul final principal compus, componentele sale și mortalitatea din toate cauzele într-o perioadă mediană de urmărire de 27 luni

	Sacubitril/valsartan N=4 187 [#] n (%)	Enalapril N=4 212 [#] n (%)	Risc relativ (Î 95%)	Reducere a riscului relativ	valoare p ***
Criteriu final principal compus, deces din cauze cardiovasculare și spitalizări din cauza insuficienței cardiace*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Componentele individuale ale criteriului final primar compus					
Deces din cauze cardiovasculare **	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Prima spitalizare din cauza insuficienței cardiace	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Criteriu final secundar					
Mortalitate din toate cauzele	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

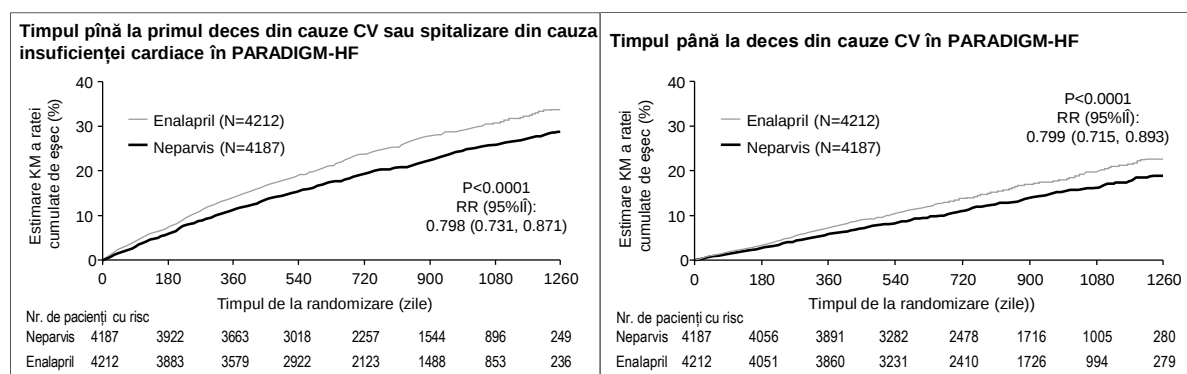
*Criteriul final principal a fost definit ca fiind timpul până la primul eveniment sub forma decesului din cauze CV sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace.

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

***Valoare p unilaterală

[#] Set complet de analize

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



TITRATION

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

Un număr mai mare de pacienți cărora nu li s-a administrat niciodată tratament cu un inhibitor ECA sau un BRA sau cărora li s-a administrat tratamentul la o doză mai mică (echivalentul a <10 mg enalapril/zi) au putut atinge și menține doza de sacubitril/valsartan 200 mg când aceasta a fost crescută pe durată a 6 săptămâni (84,8%) comparativ cu 3 săptămâni (73,6%). Per total, 76% dintre pacienți au atins și menținut o doză-țintă de sacubitril/valsartan 200 mg de două ori pe zi, fără întreruperea dozei sau scăderea acesteia într-o perioadă de 12 săptămâni.

Copii și adolescenți

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, un studiu de fază 3, a fost un studiu multinațional, randomizat, dublu-orb, care a comparat sacubitril/valsartan și enalapril la 375 pacienți copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 1 lună și <18 ani cu insuficiență cardiacă datorată disfuncției sistolice sistemice a ventriculului stâng (FEVS $\leq 45\%$ sau fracție de scurtare $\leq 22,5\%$). Obiectivul principal a fost de a determina dacă sacubitril/valsartan a fost superior enalaprilului la pacienții copii cu IC, pe o durată de tratament de 52 săptămâni, pe baza unui obiectiv final de clasificare globală. Obiectivul final principal global a fost derivat prin clasificarea pacienților (rezultat de la cel mai slab la cel mai bun) pe baza evenimentelor clinice, cum sunt exitus, inițierea suportului vital mecanic, includerea pe lista pentru transplant cardiac urgent, agravarea IC, măsurări ale capacității funcționale (scorurile NYHA/ROSS) și simptomele IC raportate de pacient (Patient Global Impression Scale [PGIS]). Pacienții cu ventricul drept sistemic sau ventricul unic și pacienții cu cardiomiopatie restrictivă sau hipertrofică au fost excluși din studiu. Doza țintă de întreținere pentru sacubitril/valsartan a fost de 2,3 mg/kg de două ori pe zi la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și <1 an și 3,1 mg/kg de două ori pe zi la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 și <18 ani, cu o doză maximă de 200 mg de două ori pe zi. Doza țintă de întreținere pentru enalapril a fost de 0,15 mg/kg de două ori pe zi la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și <1 an și 0,2 mg/kg de două ori pe zi la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 și <18 ani, cu o doză maximă de 10 mg de două ori pe zi.

În cadrul studiului, 9 pacienți au avut vârsta cuprinsă între 1 lună și <1 an, 61 pacienți au avut vârsta cuprinsă între 1 an și <2 ani, 85 pacienți au avut vârsta cuprinsă între 2 și <6 ani și 220 pacienți au avut vârsta cuprinsă între 6 și <18 ani. La momentul inițial, 15,7% dintre pacienți au fost clasa I NYHA/ROSS, 69,3% au fost clasa II, 14,4% au fost clasa III și 0,5% au fost clasa IV. Valoarea medie a FEVS a fost de 32%. Cele mai frecvente cauze care au stat la baza insuficienței cardiace au fost legate de cardiomiopatie (63,5%). Înainte de participarea la studiu, pacienții au fost tratați cel mai frecvent cu inhibitori ECA/BRA (93%), beta-blocante (70%), antagoniști ai aldosteronului (70%) și diuretice (84%).

Cotele Mann-Whitney ale obiectivului final primar pentru clasificare globală au fost de 0,907 (Î 95% 0,72, 1,14), numeric în favoarea sacubitril/valsartan (vezi Tabelul 4). Sacubitril/valsartan și enalapril au prezentat îmbunătățiri relevante clinic comparabile, ale obiectivelor finale secundare ale clasei NYHA/ROSS și ale modificării scorului PGIS, comparativ cu valoarea inițială. La săptămâna 52, modificările clasei funcționale NYHA/ROSS față de valoarea inițială au fost: îmbunătățite la 37,7% și 34,0%; neschimbate în 50,6% și 56,6%; agravate la 11,7% și 9,4% dintre pacienți pentru sacubitril/valsartan, respectiv enalapril. În mod similar, modificările scorului PGIS față de valoarea inițială au fost: îmbunătățite la 35,5% și 34,8%; nemodificate în 48,0% și 47,5%; agravate la 16,5% și 17,7% dintre pacienții tratați sacubitril/valsartan, respectiv enalapril. NT proBNP a fost redus substanțial față de valoarea inițială în ambele grupuri de tratament. Amploarea reducerii NT-proBNP la administrarea Neparvis a fost similară cu cea observată la pacienții adulți cu insuficiență cardiacă din PARADIGM-HF. Deoarece sacubitril/valsartan a îmbunătățit rezultatele și a redus NT-proBNP în PARADIGM-HF, reducerile NT-proBNP cuplate cu îmbunătățirile simptomatice și funcționale față de momentul inițial observate în PANORAMA-HF au fost considerate o bază rezonabilă pentru a deduce beneficiile clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă la copii și adolescenți. Au fost prea puțini pacienți cu vârsta sub 1 an pentru a evalua eficacitatea sacubitril/valsartan la această grupă de vârstă.

Tabelul 4 Efectul tratamentului pentru obiectivul final principal pentru clasificare globală în PANORAMA-HF

	Sacubitril/valsartan N=187	Enalapril N=188	Efectul tratamentului
Obiectivul final principal pentru clasificare globală	Probabilitatea unui rezultat favorabil (%)*	Probabilitatea unui rezultat favorabil (%)*	Cote Mann- Whitney** (Î 95%)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

* Probabilitatea unui rezultat favorabil sau probabilitatea Mann-Whitney (MWP) privind un tratament dat a fost estimată pe baza procentajului de punctaj în comparații pe perechi a scorului global între pacienții tratați cu sacubitril/valsartan față de pacienții tratați cu enalapril (fiecare scor mai mare se consideră un punct și fiecare scor egal se consideră o jumătate de punct).

**Cotele Mann Whitney au fost calculate conform MWP estimat pentru enalapril împărțit la MWP estimat pentru sacubitril/valsartan, cu cote <1 în favoarea sacubitril/valsartan și >1 în favoarea enalapril.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Copii și adolescenți

Farmacocinetica sacubitril/valsartan a fost evaluată la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență cardiacă cu vârsta de la 1 lună până la <1 an și de la 1 an până la <18 ani și a indicat faptul că profilul farmacocinetic al sacubitril/valsartan la pacienții copii și adolescenți și la cei adulți este similar.

Adulți

Absorbție

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

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

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

Studiile *in vitro* privind metabolizarea indică faptul că potențialul de interacțiune cu medicamente pe bază de enzime CYP450 este redus, dat fiind că metabolizarea sacubitril/valsartan prin intermediul enzimelor CYP450 este limitată. Sacubitril/valsartan nu induce sau inhibă enzimele CYP450.

Eliminare

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

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

Liniaritate/Non-liniaritate

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Efectul genului

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Fertilitatea, reproducerea și dezvoltarea

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

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

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

Alte date preclinice

Sacubitril/valsartan

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

Sacubitril

La șobolanii tineri tratați cu sacubitril (zilele 7 la 70 după naștere), a existat o scădere a dezvoltării masei osoase și a alungirii oaselor corespunzătoare vârstei la un nivel de aproximativ dublu al expunerii ASC la metabolitul activ al sacubitril, LBQ657, la doza clinică de 3,1 mg/kg de două ori zilnic de sacubitril/valsartan pentru copii și adolescenți. Mecanismul acestor constatări la șobolanii tineri și, în consecință, relevanța la populația de copii și adolescenți sunt necunoscute. Un studiu efectuat la șobolanii adulți a evidențiat un efect tranzitoriu minim asupra densității minerale osoase, dar nu și asupra oricăror altor parametri relevanți pentru creșterea osoasă, ceea ce a sugerat că sacubitril nu are un efect relevant la nivel osos la pacienții adulți în condiții normale. Cu toate acestea, nu poate fi exclusă o interferență ușoară și tranzitorie a sacubitril în faza inițială a vindecării fracturilor la adulți. Datele clinice la pacienții copii și adolescenți (studiul PANORAMA-HF) nu au evidențiat faptul că sacubitril/valsartan are un impact asupra greutatei corporale, înălțimii, circumferinței capului și incidenței fracturilor. Densitatea osoasă nu a fost măsurată în studiu. Datele pe termen lung la pacienții copii și adolescenți (PANORAMA-HF OLE) nu au evidențiat dovezi ale efectelor adverse ale sacubitril/valsartan asupra creșterii (osoase) sau incidenței fracturilor.

Valsartan

La șobolanii tineri tratați cu valsartan (zilele 7 la 70 după naștere), doze mici de 1 mg/kg și zi au produs modificări renale ireversibile persistente care au constat în nefropatie tubulară (uneori însoțită de necroză epitelială tubulară) și dilatare pelviană. Aceste modificări renale reprezintă un efect farmacologic exagerat anticipat care convertește inhibitorii enzimei și blocații de tip 1 ai angiotensinei II; astfel de efecte sunt observate dacă șobolanii sunt tratați în primele 13 zile de viață. Această perioadă coincide cu 36 săptămâni de gestație la om, care ocazional se poate prelungi până la 44 săptămâni de la concepție la om. Maturizarea renală funcțională este un proces în curs în primii ani de viață la om. Ca urmare, nu poate fi exclusă o relevanță clinică la pacienți copii și adolescenți cu vârsta sub 1 an, în timp ce datele preclinice nu indică existența unei probleme de siguranță pentru pacienți copii și adolescenți cu vârsta de peste 1 an.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul granulei

Celuloză microcristalină
Hidroxipropilceluloză
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc

Învelișul filmat

Copolimer bazic butilat metacrilat
Talc
Acid stearic
Laurilsulfat de sodiu

Componenta învelișului capsulei

Neparvis 6 mg/6 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)

Neparvis 15 mg/16 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

Cerneală de inscripționare

Shellac
Propilenglicol
Oxid roșu de fer (E172)
Soluție de amoniac (concentrată)
Hidroxid de potasiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PA/Al/PVC

Neparvis 6 mg/6 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

Mărime de ambalaj: 60 capsule

Neparvis 15 mg/16 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

Mărime de ambalaj: 60 capsule

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

Utilizarea la copii și adolescenți

Pacienții și aparținătorii trebuie instruiți să deschidă cu atenție capsula(ele) pentru a evita vărsarea sau dispersarea conținutului capsulei în aer. Se recomandă să se țină capsula în poziție verticală cu capacul colorat în sus și să se tragă capacul de pe corpul capsulei.

Conținutul capsulei trebuie presărat pe 1 până la 2 lingurițe de alimente moi într-un recipient mic.

Alimentele care conțin granule trebuie consumate imediat.

Învelișurile goale ale capsulei trebuie aruncate imediat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Neparvis 6 mg/6 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

EU/1/16/1103/018

Neparvis 15 mg/16 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

EU/1/16/1103/019

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 mai 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 11 februarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Comprimate filmate

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

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

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

Granule ambalate în capsule care trebuie deschise

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

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

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

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

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON A UNITĂȚII COMERCIALE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate filmate
sacubitril/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

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

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate filmate, forma abreviată este acceptată, dacă acest lucru este necesar din motive tehnice

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate filmate
sacubitril/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1103/017 196 comprimate filmate (7 ambalaje a câte 28)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate filmate, forma abreviată este acceptată, dacă acest lucru este necesar din motive tehnice

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate filmate
sacubitril/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1103/017 196 comprimate filmate (7 ambalaje a câte 28)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate filmate, forma abreviată este acceptată, dacă acest lucru este necesar din motive tehnice

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Neparvis 24 mg/26 mg comprimate
sacubitril/valsartan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON A UNITĂȚII COMERCIALE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Neparvis 49 mg/51 mg comprimate filmate
sacubitril/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

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

Neparvis 49 mg/51 mg comprimate filmate, forma abreviată este acceptată, dacă acest lucru este necesar din motive tehnice

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Neparvis 49 mg/51 mg comprimate filmate
sacubitril/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

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

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1103/004	168 comprimate filmate (3 ambalaje a câte 56)
EU/1/16/1103/013	196 comprimate filmate (7 ambalaje a câte 28)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Neparvis 49 mg/51 mg comprimate filmate, forma abreviată este acceptată, dacă acest lucru este necesar din motive tehnice

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Neparvis 49 mg/51 mg comprimate filmate
sacubitril/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI/SUBSTANȚE (LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1103/004	168 comprimate filmate (3 ambalaje a câte 56)
EU/1/16/1103/013	196 comprimate filmate (7 ambalaje a câte 28)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Neparvis 49 mg/51 mg comprimate filmate, forma abreviată este acceptată, dacă acest lucru este necesar din motive tehnice

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Neparvis 49 mg/51 mg comprimate
sacubitril/valsartan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON A UNITĂȚII COMERCIALE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Neparvis 97 mg/103 mg comprimate filmate
sacubitril/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

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

Neparvis 97 mg/103 mg comprimate filmate, forma abreviată este acceptată, dacă acest lucru este necesar din motive tehnice

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Neparvis 97 mg/103 mg comprimate filmate
sacubitril/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

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

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1103/007	168 comprimate filmate (3 ambalaje a câte 56)
EU/1/16/1103/016	196 comprimate filmate (7 ambalaje a câte 28)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Neparvis 97 mg/103 mg comprimate filmate, forma abreviată este acceptată, dacă acest lucru este necesar din motive tehnice

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI COLECTIV (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Neparvis 97 mg/103 mg comprimate filmate
sacubitril/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1103/007	168 comprimate filmate (3 ambalaje a câte 56)
EU/1/16/1103/016	196 comprimate filmate (7 ambalaje a câte 28)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Neparvis 97 mg/103 mg comprimate filmate, forma abreviată este acceptată, dacă acest lucru este necesar din motive tehnice

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Neparvis 97 mg/103 mg comprimate
sacubitril/valsartan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON A UNITĂȚII COMERCIALE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Neparvis 6 mg/6 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise
sacubitril/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 4 granule echivalentul a sacubitril 6,1 mg și valsartan 6,4 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule ambalate în capsule care trebuie deschise

60 capsule fiecare conținând 4 granule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Deschideți capsula și presărați conținutul pe alimente.
Nu înghițiți capsulele.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1103/018 60 capsule fiecare conținând 4 granule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Neparvis 6 mg/6 mg granule

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Neparvis 6 mg/6 mg granule în capsule
sacubitril/valsartan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Nu înghițiți capsulele.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON A UNITĂȚII COMERCIALE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Neparvis 15 mg/16 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise
sacubitril/valsartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 10 granule echivalentul a sacubitril 15,18 mg și valsartan 16,07 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule ambalate în capsule care trebuie deschise

60 capsule fiecare conținând 10 granule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Deschideți capsula și presărați conținutul pe alimente.
Nu înghițiți capsulele.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1103/019 60 capsule fiecare conținând 10 granule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Neparvis 15 mg/16 mg granule

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Neparvis 15 mg/16 mg granule în capsule
sacubitril/valsartan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Nu înghițiți capsulele.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

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

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

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

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Neparvis și pentru ce se utilizează

Neparvis este un medicament pentru inimă care conține un inhibitor al receptorului angiotensinei și neprilizinei. Acesta eliberează două substanțe active, sacubitril și valsartan.

Neparvis este utilizat pentru tratarea unui tip de insuficiență cardiacă de lungă durată la adulți, copii și adolescenți (cu vârsta de un an și peste această vârstă).

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

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Neparvis

Nu luați Neparvis

- dacă sunteți alergic la sacubitril, valsartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă luați un alt tip de medicament numit inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (de exemplu, enalapril, lisinopril sau ramipril), care este utilizat pentru tratarea tensiunii arteriale mari sau insuficienței cardiace. Dacă ați luat un inhibitor ECA, lăsați să treacă 36 ore de la ultima doză administrată înainte de a începe să luați Neparvis (vezi „Neparvis împreună cu alte medicamente”).
- dacă ați avut vreodată o reacție numită angioedem (umflare rapidă sub piele în zona feței, gâtului, brațelor și picioarelor, care poate amenința viața dacă umflarea la nivelul gâtului blochează căile aeriene) atunci când luați un inhibitor ECA sau un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA) (cum sunt valsartan, telmisartan sau irbesartan).
- dacă ați avut în trecut angioedem, care este ereditar sau de cauză necunoscută (idiopatic).

- dacă aveți diabet zaharat sau o funcție afectată a rinichilor și sunteți tratat cu un medicament care conține aliskiren și care scade tensiunea arterială (vezi „Neparvis împreună cu alte medicamente”).
- dacă aveți boală severă de rinichi.
- dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni (vezi „Sarcina și alăptarea”).

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

Atenționări și precauții

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

- dacă sunteți tratat cu un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA) sau aliskiren (vezi „Nu luați Neparvis”).
- dacă ați avut vreodată angioedem (vezi „Nu luați Neparvis” și pct. 4 „Reacții adverse posibile”).
- dacă aveți dureri abdominale, greață, vărsături sau diaree după ce ați luat Neparvis. Medicul dumneavoastră va decide cu privire la continuarea tratamentului. Nu întrerupeți administrarea Neparvis din proprie inițiativă.
- dacă aveți tensiune arterială mică sau luați orice alte medicamente care scad tensiunea arterială (de exemplu, un medicament care crește producerea de urină (diuretic)) sau aveți vărsături sau diaree, mai ales dacă aveți vârsta de 65 ani sau peste sau dacă aveți boală de rinichi sau tensiune arterială mică.
- dacă aveți o boală a rinichilor.
- dacă sunteți deshidratat .
- dacă artera dumneavoastră renală s-a îngustat.
- dacă aveți o boală a ficatului.
- dacă prezentați halucinații, paranoia sau modificări ale somnului în timp ce luați Neparvis.
- dacă aveți hiperkaliemie (valori mari de potasiu în sânge).
- dacă suferiți de insuficiență cardiacă, clasificată în clasa IV NYHA (nu puteți efectua nicio activitate fizică fără disconfort, și puteți avea simptome chiar și stare de repaus).

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

Este posibil ca, în timpul tratamentului cu Neparvis, medicul dumneavoastră să verifice, la intervale regulate, cantitatea de potasiu și sodiu din sângele dumneavoastră. În plus, medicul dumneavoastră vă poate verifica tensiunea arterială la începutul tratamentului și la creșterea dozelor.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 1 an deoarece nu a fost studiat la această categorie de vârstă. Pentru copiii cu vârsta de un an și peste această vârstă, cu o greutate corporală sub 40 kg, acest medicament va fi administrat sub formă de granule (în loc de comprimate).

Neparvis împreună cu alte medicamente

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

- inhibitori ECA. Nu luați Neparvis împreună cu inhibitori ECA. Dacă ați luat un inhibitor ECA, lăsați să treacă 36 ore de la ultima doză administrată înainte de a începe să luați Neparvis (vezi „Nu luați Neparvis”). Dacă opriți administrarea Neparvis, lăsați să treacă 36 ore de la ultima doză administrată de Neparvis înainte de a începe să luați un inhibitor ECA.
- alte medicamente utilizate pentru a trata insuficiența cardiacă sau pentru a scădea tensiunea arterială, cum sunt blocanți ai receptorilor angiotensinei sau aliskiren (vezi „Nu luați Neparvis”).
- unele medicamente cunoscute sub denumirea de statine care sunt utilizate pentru a scădea valorile mari ale colesterolului (de exemplu, atorvastatin).

- sildenafil, tadalafil, vardenafil sau avanafil, care sunt medicamente utilizate pentru a trata disfuncția erectilă sau tensiunea pulmonară crescută.
- medicamente care cresc cantitatea de potasiu din sânge. Acestea includ suplimente de potasiu, substitute de sare care conțin potasiu, medicamente care economisesc potasiul și heparină.
- analgezice de tipul cunoscut sub denumirea de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (Cox-2). Dacă luați unul dintre aceste medicamente, este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă verifice funcția rinichilor atunci când începeți sau vi se modifică tratamentul (vezi „Atenționări și precauții”).
- litiu, un medicament utilizat pentru a trata unele tipuri de boli psihice.
- furosemid, un medicament care aparține tipului de medicamente cunoscute sub denumirea de diuretice, care sunt utilizate pentru a crește cantitatea de urină pe care o produceți.
- nitroglicerina, un medicament utilizat pentru a trata angina pectorală.
- unele tipuri de antibiotice (grupa rifamicină), ciclosporină (utilizată pentru a preveni respingerea organelor transplantate) sau medicamente antivirale cum este ritonavir (utilizat pentru a trata HIV/SIDA).
- metformină, medicament utilizat pentru a trata diabetul zaharat.

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

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. În mod normal, medicul dumneavoastră vă va recomanda să opriți administrarea acestui medicament înainte de a rămâne gravidă sau imediat ce ați aflat că sunteți gravidă și vă va prescrie un alt medicament în loc de Neparvis.

Acest medicament nu este recomandat în primele luni de sarcină și nu trebuie luat atunci când sarcina are peste 3 luni deoarece poate avea efecte nocive grave asupra copilului dumneavoastră dacă este utilizat după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Neparvis conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 97 mg/103 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Neparvis

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

Adulți

De obicei, veți începe cu administrarea unui comprimat de 24 mg/26 mg sau 49 mg/51 mg de două ori pe zi (un comprimat dimineața și un comprimat seara). Medicul dumneavoastră va decide doza dumneavoastră inițială exactă în funcție de medicamentele pe care le-ați luat anterior și de tensiunea dumneavoastră arterială. Medicul dumneavoastră vă va ajusta doza la intervale de 2-4 săptămâni în funcție de cum răspundeți la tratament până se stabilește doza optimă pentru dumneavoastră.

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

Copii și adolescenți (cu vârsta de 1 an și peste)

Medicul dumneavoastră (sau al copilului dumneavoastră) va decide doza inițială în funcție de greutatea corporală și de alți factori, inclusiv medicamentele administrate anterior. Medicul va ajusta doza la intervale de 2-4 săptămâni până când se găsește cea mai bună doză.

Neparvis trebuie administrat de două ori pe zi (un comprimat dimineața și un comprimat seara).

Neparvis comprimate filmate nu sunt destinate utilizării la copiii care cântăresc mai puțin de 40 kg. Pentru acești pacienți, este disponibil Neparvis granule.

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

Înghițiți comprimatele cu un pahar cu apă. Puteți lua Neparvis cu sau fără alimente. Nu se recomandă divizarea sau sfărâmarea comprimatelor.

Dacă luați mai mult Neparvis decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Neparvis

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

Dacă încetați să luați Neparvis

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

Unele reacții adverse pot fi grave.

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

Alte reacții adverse posibile:

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

Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane)

- tensiune arterială mică, care poate cauza apariția unor simptome de amețală (hipotensiune arterială)
- valoare crescută a potasiului din sânge, care apare la o analiză a sângelui (hiperkalemie)
- funcție scăzută a rinichilor (insuficiență renală)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- tuse
- amețeli
- diaree
- cantitate scăzută a globulelor roșii din sânge, în urma unei analize a sângelui (anemie)
- oboseală (fatigabilitate)
- incapacitatea rinichilor de a funcționa adecvat (insuficiență renală (acută)
- valoare scăzută a potasiului din sânge, care apare la o analiză a sângelui (hipokaliemie)
- durere de cap
- leșin (sincopă)
- slăbiciune (astenie)
- stare de rău (greață)
- tensiune arterială mică (amețeli, stare de amețală) atunci când treceți de la poziția șezând la poziția verticală
- gastrită (durere de stomac, greață)
- senzație de învârtire (vertij)
- cantitate scăzută a zahărului din sânge, în urma unei analize a sângelui (hipoglicemie)

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

- reacție alergică, însoțită de erupții pe piele și mâncărime (hipersensibilitate)
- amețeli atunci când se trece din poziția șezând în poziția verticală (amețeli posturale)
- valoare mică de sodiu în sânge, în urma unei analize a sângelui (hiponatremie)

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- vedeți, auziți sau simțiți lucruri care nu există (halucinații)
- modificări ale somnului (tulburări de somn)

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane)

- paranoia
- angioedem intestinal: o umflare la nivelul intestinului, care se manifestă cu simptome precum durere abdominală, greață, vărsături și diaree

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- contracții musculare involuntare, bruște (mioclonii)

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Neparvis

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

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

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne că s-a umblat la el.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Neparvis

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

Cum arată Neparvis și conținutul ambalajului

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

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

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

Comprimatele sunt disponibile în ambalaje conținând 14, 20, 28 sau 56 comprimate și ambalaje colective conținând 7 cutii, fiecare conținând câte 28 comprimate. Comprimatele de 49 mg/51 mg și 97 mg/103 mg sunt, de asemenea, disponibile în ambalaje colective conținând 3 ambalaje, fiecare conținând 56 comprimate).

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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

Prospect: Informații pentru utilizator

Neparvis 6 mg/6 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise
Neparvis 15 mg/16 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise
sacubitril/valsartan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante.

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

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Neparvis și pentru ce se utilizează

Neparvis este un medicament pentru inimă care conține un inhibitor al receptorului angiotensinei și neprilizinei. Acesta eliberează două substanțe active, sacubitril și valsartan.

Neparvis este utilizat pentru tratarea unui tip de insuficiență cardiacă de lungă durată la copii și adolescenți (cu vârsta de un an și peste această vârstă).

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

2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) să luați Neparvis

Nu luați Neparvis

- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) sunteți alergic la sacubitril, valsartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) luați un alt tip de medicament numit inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (de exemplu, enalapril, lisinopril sau ramipril), care sunt utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari sau insuficienței cardiace. Dacă ați luat un inhibitor ECA, lăsați să treacă 36 ore de la ultima doză administrată înainte de a începe să luați Neparvis (vezi „Neparvis împreună cu alte medicamente”).
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) ați avut vreodată o reacție numită angioedem (umflare rapidă sub piele în zona feței, gâtului, brațelor și picioarelor, care poate amenința viața dacă umflarea la nivelul gâtului blochează căile aeriene) atunci când luați un inhibitor ECA sau un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA) (cum sunt valsartan, telmisartan sau irbesartan).
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) ați avut în trecut angioedem, care este ereditar sau de cauză necunoscută (idiopatic).

- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți diabet zaharat sau o funcție afectată a rinichilor și sunteți tratat cu un medicament care conține aliskiren și care scade tensiunea arterială (vezi „Neparvis împreună cu alte medicamente”).
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți boală severă de rinichi.
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) sunteți gravidă în mai mult de 3 luni (vezi „Sarcina și alăptarea”).

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

Atenționări și precauții

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

- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) sunteți tratat cu un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA) sau aliskiren (vezi „Nu luați Neparvis”).
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) ați avut vreodată angioedem (vezi „Nu luați Neparvis” și pct. 4 „Reacții adverse posibile”).
- dacă aveți dureri abdominale, greață, vărsături sau diaree după ce ați luat Neparvis. Medicul dumneavoastră va decide cu privire la continuarea tratamentului. Nu întrerupeți administrarea Neparvis din proprie inițiativă.
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți tensiune arterială mică sau luați orice alte medicamente care scad tensiunea arterială (de exemplu, un medicament care crește producerea de urină (diuretic)) sau aveți vărsături sau diaree, mai ales dacă aveți vârsta de 65 ani sau peste sau dacă aveți boală de rinichi sau tensiune arterială mică.
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți o boală a rinichilor.
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) sunteți deshidratat.
- dacă artera renală a dumneavoastră (sau a copilului dumneavoastră) s-a îngustat.
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți o boală a ficatului.
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) prezentați halucinații, paranoia sau modificări ale somnului în timp ce administrați Neparvis.
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți hiperkaliemie (valori mari de potasiu în sânge).
- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) suferiți de insuficiență cardiacă, clasificată ca clasa IV NYHA (nu puteți efectua nicio activitate fizică fără disconfort, și puteți avea simptome chiar și stare de repaus).

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

Este posibil ca, în timpul tratamentului cu Neparvis, medicul dumneavoastră să verifice, la intervale regulate, cantitatea de potasiu și sodiu din sângele dumneavoastră. În plus, medicul dumneavoastră vă poate verifica tensiunea arterială la începutul tratamentului și la creșterea dozelor.

Copii (cu vârsta sub un an)

Nu se recomandă utilizarea la vârsta de sub un an. Există experiență limitată privind utilizarea la copii din această categorie de vârstă. Neparvis comprimate filmate este disponibil pentru copii cu greutate corporală de peste 40 kg.

Neparvis împreună cu alte medicamente

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

- inhibitori ECA. Nu luați Neparvis împreună cu inhibitori ECA. Dacă ați luat un inhibitor ECA, lăsați să treacă 36 ore de la ultima doză administrată înainte de a începe să luați Neparvis (vezi „Nu luați Neparvis”). Dacă opriți administrarea Neparvis, lăsați să treacă 36 ore de la ultima doză administrată de Neparvis înainte de a începe să luați un inhibitor ECA.
- alte medicamente utilizate pentru a trata insuficiența cardiacă sau pentru a scădea tensiunea arterială, cum sunt blocanți ai receptorilor angiotensinei sau aliskiren (vezi „Nu luați Neparvis”).
- unele medicamente cunoscute sub denumirea de statine care sunt utilizate pentru a scădea valorile mari ale colesterolului (de exemplu, atorvastatin).
- sildenafil, tadalafil, vardenafil sau avanafil, care sunt medicamente utilizate pentru a trata disfuncția erectilă sau tensiunea pulmonară crescută.
- medicamente care cresc cantitatea de potasiu din sânge. Acestea includ suplimente de potasiu, substitute de sare care conțin potasiu, medicamente care economisesc potasiul și heparină.
- analgezice de tipul cunoscut sub denumirea de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (Cox-2). Dacă luați unul dintre aceste medicamente, este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă verifice funcția rinichilor atunci când începeți sau vi se modifică tratamentul (vezi „Atenționări și precauții”).
- litiu, un medicament utilizat pentru a trata unele tipuri de boli psihice.
- furosemid, un medicament care aparține tipului de medicamente cunoscute sub denumirea de diuretice, care sunt utilizate pentru a crește cantitatea de urină pe care o produceți.
- nitroglicerină, un medicament utilizat pentru a trata angina pectorală.
- unele tipuri de antibiotice (grupa rifamicină), ciclosporină (utilizată pentru a preveni respingerea organelor transplantate) sau medicamente antivirale cum este ritonavir (utilizat pentru a trata HIV/SIDA).
- metformină, medicament utilizat pentru a trata diabetul zaharat.

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

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. În mod normal, medicul dumneavoastră vă va recomanda să opriți administrarea acestui medicament înainte de a rămâne gravidă sau imediat ce ați aflat că sunteți gravidă și vă va prescrie un alt medicament în loc de Neparvis.

Acest medicament nu este recomandat în primele luni de sarcină și nu trebuie luat atunci când sarcina are peste 3 luni deoarece poate avea efecte nocive grave asupra copilului dumneavoastră dacă este utilizat după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Neparvis conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 97 mg/103 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Neparvis

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

Medicul dumneavoastră (sau al copilului dumneavoastră) va decide doza inițială în funcție de greutatea corporală și de alți factori, inclusiv medicamentele administrate anterior. Medicul va ajusta doza la fiecare 2-4 săptămâni până când se găsește cea mai bună doză.

Neparvis trebuie administrat de două ori pe zi (o dată dimineața și o dată seara).

Vezi instrucțiunile privind utilizarea pentru modul de preparare și administrare a Neparvis granule.

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

Dacă luați mai mult Neparvis decât trebuie

Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) ați luat din greșală prea multe granule Neparvis sau dacă altcineva a luat granulele dumneavoastră, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră. Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) prezentați amețeli severe și/sau leșin, spuneți medicului dumneavoastră cât mai repede posibil și întindeți-vă.

Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) uitați să luați Neparvis

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

Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) încetați să luați Neparvis

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

Unele reacții adverse pot fi grave.

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

Alte reacții adverse posibile:

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

Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane)

- tensiune arterială mică, care poate cauza apariția unor simptome de amețală (hipotensiune arterială)
- valoare crescută a potasiului din sânge, care apare la o analiză a sângelui (hiperkaliemie)
- funcție scăzută a rinichilor (insuficiență renală)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- tuse
- amețeli
- diaree
- cantitate scăzută a globulelor roșii din sânge, în urma unei analize a sângelui (anemie)
- oboseală (fatigabilitate)
- incapacitatea rinichilor de a funcționa adecvat (insuficiență renală) (acută)
- valoare scăzută a potasiului din sânge, care apare la o analiză a sângelui (hipokaliemie)
- durere de cap
- leșin (sincopă)
- slăbiciune (astenie)
- stare de rău (greață)
- tensiune arterială mică (amețeli, stare de amețală) atunci când treceți de la poziția șezând la poziția verticală
- gastrită (durere de stomac, greață)
- senzație de învârtire (vertij)
- cantitate scăzută a zahărului din sânge, în urma unei analize a sângelui (hipoglicemie)

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

- reacție alergică, însoțită de erupții pe piele și mâncărime (hipersensibilitate)
- amețeli atunci când se trece din poziția șezând în poziția verticală (amețeli posturale)
- valoare mică de sodiu în sânge, în urma unei analize a sângelui (hiponatremie)

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- vedeți, auziți sau simțiți lucruri care nu există (halucinații)
- modificări ale somnului (tulburări de somn)

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane)

- paranoia
- angioedem intestinal: o umflare la nivelul intestinului, care se manifestă cu simptome precum durere abdominală, greață, vărsături și diaree

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- contracții musculare involuntare, bruște (mioclonii)

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Neparvis

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

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

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne că s-a umblat la el.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Neparvis

- Substanțele active sunt sacubitril și valsartan.
 - Fiecare Neparvis 6 mg/6 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise (granule în capsule) conține patru granule echivalente cu sacubitril 6,1 mg și valsartan 6,4 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).
 - Fiecare Neparvis 15 mg/16 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise (granule în capsule) conține zece granule echivalente cu sacubitril 15,18 mg și valsartan 16,07 mg (sub formă de complex de săruri de sodiu sacubitril valsartan).
- Celelalte componente ale granulelor sunt celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru și talc.
- Componentele învelișului sunt copolimer bazic butilat metacrilat, talc, acid stearic și laurilsulfat de sodiu (vezi sfârșitul pct. 2 la „Neparvis conține sodiu”).
- Componentele învelișului capsulei sunt hipromeloză, dioxid de titan (E171), oxid (galben) de fer (E172) (numai pentru Neparvis 15 mg/16 mg) și cerneală de inscripționare.
- Componentele cernelii de inscripționare sunt shellac, propilenglicol, oxid (roșu) de fer (E172), soluție de amoniac (concentrată) și hidroxid de potasiu.

Cum arată Neparvis și conținutul ambalajului

Neparvis 6 mg/6 mg granule sunt de culoare albă până la galben deschis, rotunde, de aproximativ 2 mm diametru și furnizate într-o capsulă. Capsula constă într-un capac de culoare albă, marcat cu „04” cu roșu, și un corp transparent, marcat „NVR” cu roșu. Atât pe corpul capsulei, cât și pe capac, este inscripționată o săgeată.

Neparvis 15 mg/16 mg granule sunt de culoare albă până la galben deschis, rotunde, de aproximativ 2 mm diametru și furnizate într-o capsulă. Capsula constă într-un capac de culoare galbenă, marcat cu „10” cu roșu, și un corp transparent, marcat „NVR” cu roșu. Atât pe corpul capsulei, cât și pe capac, este inscripționată o săgeată.

Neparvis 6 mg/6 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise și Neparvis 15 mg/16 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise sunt furnizate în ambalaje conținând 60 capsule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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

Instrucțiuni de administrare pentru Neparvis 6 mg/6 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise și Neparvis 15 mg/16 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

Pentru a vă asigura că administrați corect Neparvis granule copilului dumneavoastră, este important să urmați aceste instrucțiuni. Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală vă vor arăta cum să faceți acest lucru. Adresați-vă acestora dacă aveți întrebări.

Neparvis granule sunt conținute în capsule și sunt disponibile în două concentrații: granule de 6 mg/6 mg și granule de 15 mg/16 mg. Capsulele sunt ambalate în blistere. Este posibil să administrați una sau ambele concentrații, în funcție de doza de care are nevoie copilul dumneavoastră.

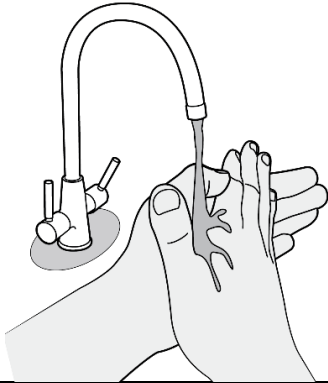
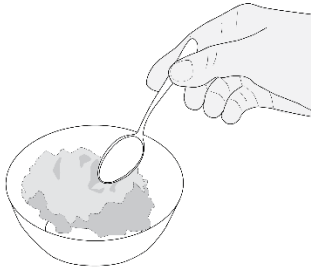
Puteți vedea diferența dintre cele două concentrații după culoarea capacului capsulei și inscripționarea de pe acesta.

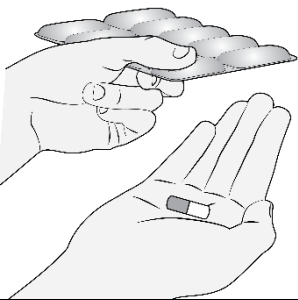
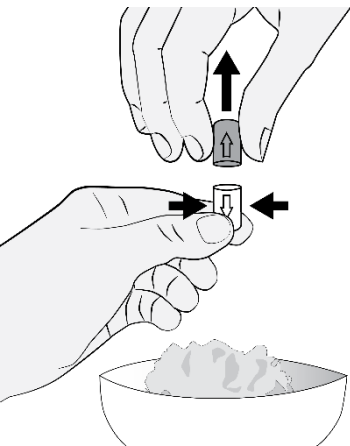
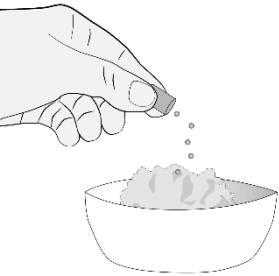
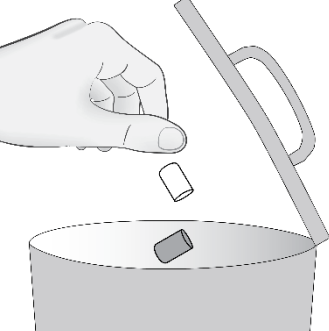
- Capsula care conține granulele de 6 mg/6 mg are un capac alb cu numărul 04 imprimat pe ea.
- Capsula care conține granulele de 15 mg/16 mg are un capac galben cu numărul 10 imprimat pe ea.

Capsulele care conțin Neparvis granule trebuie deschise înainte de utilizare.

NU înghițiți întreaga capsulă. NU înghițiți învelișurile goale ale capsulelor.

Dacă utilizați ambele concentrații de Neparvis granule, asigurați-vă că utilizați numărul corect de capsule din fiecare concentrație, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Pasul 1	• Spălați-vă și uscați-vă mâinile.	
Pasul 2	• Așezați următoarele obiecte pe o suprafață plană curată: ○ Un castron mic, o ceașcă sau o lingură cu o cantitate mică de alimente moi care îi plac copilului. ○ Blister(e), cu capsule care conțin granule Neparvis. • Verificați că aveți concentrația(iile) corectă(e) de Neparvis granule.	

Pasul 3	• Împingeți blisterele pentru a îndepărta capsula(ele).	
Pasul 4	Pentru a deschide capsula: • Țineți capsula în poziție verticală (cu capacul colorat în partea de sus), astfel încât granulele să fie în partea de jos a capsulei. • Țineți capsula peste mâncarea moale. • Strângeți ușor mijlocul capsulei și trageți ușor pentru a separa cele două capete ale capsulei. Aveți grijă să nu vărsați conținutul.	
Pasul 5	• Goliți toate granulele din capsulă pe alimente. • Asigurați-vă că nu pierdeți niciun fel de granule. Repetăți pașii 4 și 5 dacă aveți nevoie de mai mult de o capsulă pentru a obține doza prescrisă.	
Pasul 6	Administrați imediat copilului hrana cu granule, asigurându-vă că acesta o mănâncă pe toată. Asigurați-vă că copilul nu mestecă granulele pentru a evita schimbarea gustului.	
Pasul 7	Aruncați învelișurile goale ale capsulei.	

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru sacubitril/valsartan, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile în literatura de specialitate privind excreția sacubitril și valsartan în laptele matern uman, PRAC consideră că excreția sacubitril în laptele matern uman este cel puțin o posibilitate rezonabilă.

Având în vedere datele disponibile în literatura de specialitate privind miocloniile, raportările spontane incluzând unele cazuri având o relație temporală strânsă cu administrarea tratamentului sau reapariția reacției adverse la reluarea tratamentului, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între sacubitril/valsartan și mioclonii este cel puțin o posibilitate rezonabilă.

PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin sacubitril/valsartan trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru sacubitril/valsartan, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin sacubitril/valsartan este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.