

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Neparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Neparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Neparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Neparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 24,3 mg sacubitril και 25,7 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

Neparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 48,6 mg sacubitril και 51,4 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

Neparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των περιέχει 97,2 mg sacubitril και 102,8 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Neparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Βιολετί-λευκό, οβάλ, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένες ακμές, μη χαραγμένο, με τυπωμένο το «NVR» στη μία όψη και το «LZ» στην άλλη όψη. Οι κατα προσέγγιση διαστάσεις του δισκίου είναι 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υποκίτρινο, οβάλ, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένες ακμές, μη χαραγμένο, με τυπωμένο το «NVR» στη μία όψη και το «L1» στην άλλη όψη. Οι κατα προσέγγιση διαστάσεις του δισκίου είναι 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτό ροζ, οβάλ, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένες ακμές, μη χαραγμένο, με τυπωμένο το «NVR» στη μία όψη και το «L11» στην άλλη όψη. Οι κατα προσέγγιση διαστάσεις του δισκίου είναι 15,1 mm x 6,0 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Neparvis ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς για την θεραπεία της συμπτωματικής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη αρχική δόση του Neparvis είναι ένα δισκίο των 49 mg/51 mg δύο φορές την ημέρα, εκτός από τις περιπτώσεις που περιγράφονται παρακάτω. Η δόση θα πρέπει να διπλασιάζεται κάθε 2-4 εβδομάδες έως ότου να επιτευχθεί η επιθυμητή δόση των 97 mg/103 mg δύο φορές την ημέρα, ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς (βλ. παράγραφο 5.1).

Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν ζητήματα ανοχής (συστολική αρτηριακή πίεση [SBP] ≤ 95 mmHg, συμπτωματική υπόταση, υπερκαλιαμία, νεφρική δυσλειτουργία), συνιστάται προσαρμογή των συγχορηγούμενων φαρμάκων, προσωρινή καθοδική τιτλοποίηση ή διακοπή του Neparvis (βλ. παράγραφο 4.4).

Στην μελέτη PARADIGM-HF, το Neparvis χορηγήθηκε σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες καρδιακής ανεπάρκειας, στην θέση ενός αναστολέα MEA ή άλλου αναστολέα υποδοχέων αγγειοτενσίνης II (ARB) (βλ. παράγραφο 5.1). Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αναστολέα MEA ή ARB ή λαμβάνουν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε χαμηλές δόσεις, συνεπώς για αυτούς τους ασθενείς συνιστάται αρχική δόση 24 mg/26 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα και αργή τιτλοποίηση δόσης (να διπλασιάζεται κάθε 3-4 εβδομάδες) (βλ. 'TITRATION' στην παράγραφο 5.1).

Η θεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με επίπεδα καλίου στον ορό $>5,4$ mmol/l ή με SBP <100 mmHg (βλ. παράγραφο 4.4). Η αρχική δόση των 24 mg/26 mg δύο φορές την ημέρα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με SBP ≥ 100 έως 110 mmHg.

Το Neparvis δεν πρέπει να συγχορηγείται με αναστολέα MEA ή άλλο ARB. Λόγω του δυνητικού κινδύνου εμφάνισης αγγειοοιδήματος κατά την ταυτόχρονη χρήση με αναστολέα MEA, η χορήγηση δεν πρέπει να ξεκινάει για τουλάχιστον 36 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολέα MEA (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

Η βαλσαρτάνη που περιέχεται στο Neparvis είναι περισσότερο βιοδιαθέσιμη από την βαλσαρτάνη σε άλλα σκευάσματα που κυκλοφορούν σε δισκία (βλ. παράγραφο 5.2).

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Neparvis, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει την επόμενη δόση στην προγραμματισμένη ώρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Η δόση πρέπει να είναι σύμφωνη με την νεφρική λειτουργία στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (Εκτιμώμενος Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m²) νεφρική δυσλειτουργία. Η αρχική δόση των 24 mg/26 mg δύο φορές την ημέρα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²). Καθώς η εμπειρία είναι πολύ περιορισμένη στις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) (βλ. παράγραφο 5.1) το Neparvis θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και συνιστάται η αρχική δόση των 24 mg/26 mg δύο φορές την ημέρα. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς στο τελικό στάδιο νεφρικής ασθένειας και η

χρήση του Neparvis δεν συνιστάται.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κατά τη χορήγηση του Neparvis σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh). Η εμπειρία από κλινικές μελέτες είναι περιορισμένη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh) ή με AST/ALT επίπεδα περισσότερο από διπλάσια του μέγιστου επιπέδου του φυσιολογικού εύρους. Το Neparvis θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς και η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 24 mg/26 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

Το Neparvis αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Neparvis σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Neparvis μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με ένα ποτήρι νερό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς MEA (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Το Neparvis δεν πρέπει να χορηγείται για 36 ώρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς MEA.
- Γνωστό ιστορικό αγγειοιδήματος που σχετίζεται με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα MEA ή θεραπεία ARB (βλ. παράγραφο 4.4).
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθητικό αγγειοίδημα (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση και χολόσταση (βλ. παράγραφο 4.2).
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

- Ο συνδυασμός του Neparvis με αναστολέα MEA αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης αγγειοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.3). Η χορήγηση του Neparvis δεν πρέπει να ξεκινάει για 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης της θεραπείας με αναστολέα MEA. Εάν η θεραπεία με Neparvis διακοπεί, η θεραπεία με αναστολέα MEA δεν πρέπει να ξεκινήσει για 36 ώρες μετά την τελευταία δόση του Neparvis (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.5).
- Ο συνδυασμός του Neparvis με άμεσους αναστολείς της ρενίνης όπως η αλισκιρένη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5). Ο συνδυασμός του Neparvis με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).
- Το Neparvis περιέχει βαλσαρτάνη και ως εκ τούτου δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλο προϊόν που περιέχει ARB (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Υπόταση

Η θεραπεία δεν πρέπει να αρχίσει μέχρι το SBP να είναι ≥ 100 mmHg. Οι ασθενείς με SBP < 100 mmHg δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Περιπτώσεις συμπτωματικής υπότασης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που χορηγήθηκε το Neparvis κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών (βλ. παράγραφο 4.8), ειδικά σε ασθενείς ≥ 65 ετών, ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ασθενείς με μειωμένο SBP (< 112 mmHg). Κατά την έναρξη της θεραπείας ή κατά την διάρκεια τιτλοποίησης της δόσης του Neparvis, η πίεση του αίματος θα πρέπει να παρακολουθείται συστηματικά. Σε περίπτωση εμφάνισης υπότασης, συνιστάται προσωρινή καθοδική τιτλοδότησης ή διακοπή του Neparvis (βλ. παράγραφο 4.2). Θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης των διουρητικών, των συγχορηγούμενων αντιυπερτασικών και η θεραπεία των υπόλοιπων αιτιών της υπότασης (π.χ., υποογκαιμία). Συμπτωματική υπόταση είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί εάν ο ασθενής παρουσιάζει υποογκαιμία, π.χ., από θεραπεία με διουρητικά, δίαιτα περιορισμένη σε αλάτι, διάρροια ή έμετο. Η υπονατρίαμια και/ή η υποογκαιμία θα πρέπει να διορθώνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Neparvis, ωστόσο, μία τέτοια διορθωτική ενέργεια θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι του κινδύνου εμφάνισης υπερφόρτωσης του όγκου.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει πάντα να περιλαμβάνει την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία υπάρχει περισσότερος κίνδυνος να εμφανισθεί υπόταση (βλ. παράγραφο 4.2). Η κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένη (εκτιμώμενος GFR < 30 ml/min/1,73m²) και αυτοί οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υπότασης (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς στο τελικό στάδιο νεφρικής ασθένειας και το Neparvis δεν συνιστάται.

Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας

Η χρήση του Neparvis μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω με την αφυδάτωση ή την παράλληλη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμακευτικών προϊόντων (ΜΣΑΦ) (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η καθοδική τιτλοποίηση σε ασθενείς που αναπτύσσουν κλινικά σημαντική μείωση της νεφρικής λειτουργίας.

Υπερκαλιαιμία

Η θεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με επίπεδα καλίου του ορού $> 5,4$ mmol/l. Η χρήση του Neparvis μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, ωστόσο υποκαλιαιμία μπορεί επίσης να εμφανισθεί (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου του ορού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως νεφρική δυσλειτουργία, σακχαρώδη διαβήτη ή υποαλδοστερονισμό ή σε ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο ή με αλατοκορτικοειδής ανταγωνιστές (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν κλινικά σημαντική υπερκαλιαιμία συνιστάται η προσαρμογή των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, ή προσωρινή καθοδική τιτλοποίηση ή διακοπή του Neparvis. Αν τα επίπεδα του καλίου του ορού είναι $> 5,4$ mmol/l η διακοπή θα πρέπει να εξετασθεί.

Αγγειοοίδημα

Αγγειοοίδημα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Neparvis. Σε περίπτωση εμφάνισης αγγειοοιδήματος, το Neparvis θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να παρέχεται κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση έως την πλήρη και μόνιμη υποχώρηση των σημείων και συμπτωμάτων. Δεν πρέπει να χορηγηθεί εκ νέου. Σε περιπτώσεις επιβεβαιωμένου αγγειοοιδήματος όπου το οίδημα περιορίζεται στο πρόσωπο και τα χείλη, υπήρξε γενικώς αποκατάσταση του προβλήματος χωρίς αγωγή, παρόλο που η χορήγηση αντισταμινικών έχει φανεί χρήσιμη στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Το σχετιζόμενο με οίδημα του λάρυγγα αγγειοοίδημα μπορεί να αποβεί θανατηφόρο. Όπου υπάρχει συμμετοχή της γλώσσας, της επιγλωττίδας ή του λάρυγγα με πιθανότητα πρόκλησης απόφραξης των αεραγωγών, θα πρέπει να χορηγείται αμέσως κατάλληλη θεραπεία, π.χ., χορήγηση διαλύματος αδρεναλίνης 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) και/ή να εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα για τη διασφάλιση ανοικτών αεραγωγών.

Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αγγειοοιδήματος δεν μελετήθηκαν. Καθώς ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος, συνιστάται προσοχή όταν το Neparvis χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς. Το Neparvis αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό αγγειοοιδήματος σχετιζόμενο με προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς MEA ή θεραπεία με ARB ή κληρονομικό ή ιδιοπαθητικό αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι μαύροι ασθενείς έχουν αυξημένη προδιάθεση στην ανάπτυξη αγγειοοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας

Το Neparvis μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ουρίας στο αίμα και κρεατινίνης στον ορό σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη ή μονόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με στένωση νεφρικής αρτηρίας και συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας IV κατά NYHA

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη του Neparvis σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας IV κατά NYHA λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε αυτό τον πληθυσμό.

B-τύπου νατριουρητικό πεπτιδίο (BNP)

Το BNP δεν είναι κατάλληλος βιοδείκτης της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Neparvis επειδή είναι υπόστρωμα νεπριλυσίνης (βλ. παράγραφο 5.1)

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η εμπειρία από κλινικές μελέτες είναι περιορισμένη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh) ή με AST/ALT επίπεδα περισσότερο από διπλάσια του μέγιστου επιπέδου του φυσιολογικού εύρους. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή όταν χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2). Το Neparvis αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 4.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις που οδηγούν σε αντένδειξη

Αναστολείς MEA

Η ταυτόχρονη χρήση του Neparvis με αναστολείς MEA αντενδείκνυται, καθώς η ταυτόχρονη αναστολή της νεπριλυσίνης (NEP) και του MEA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος. Η χορήγηση του Neparvis δεν πρέπει να ξεκινάει για 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης της θεραπείας με αναστολέα MEA. Η θεραπεία με αναστολέα MEA δεν πρέπει να ξεκινάει για 36 ώρες μετά την τελευταία δόση του Neparvis (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

Αλισκιρένη

Η ταυτόχρονη χρήση του Neparvis με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παράγραφο 4.3). Η συγχορήγηση του Neparvis με άμεσους αναστολείς της ρενίνης όπως η αλισκιρένη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Ο συνδυασμός του Neparvis με αλισκιρένη ενδεχομένως να σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως υπόταση,

υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Αλληλεπιδράσεις που έχουν ως αποτέλεσμα να μην συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση

Το Neparvis περιέχει βαλσαρτάνη και ως εκ τούτου δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλο προϊόν που περιέχει ARB (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλληλεπιδράσεις που χρειάζονται πρόληψη

OATP1B1 και OATP1B3 υποστρώματα π.χ. στατίνες

Δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι το sacubitril αναστέλλει τους μεταφορείς OATP1B1 και OATP1B3. Επομένως, το Neparvis μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση των υποστρωμάτων των OATP1B1 και OATP1B3 όπως οι στατίνες. Η συγχωρήγηση του Neparvis αύξησε την C_{max} της ατορβαστατίνης και των μεταβολιτών της έως και 2 φορές και την AUC έως και 1,3 φορές. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη συγχωρήγηση του Neparvis με στατίνες. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμάκου κατά την ταυτόχρονη χορήγηση συμβαστατίνης και Neparvis.

Σιλденаφίλη ή άλλος αναστολέας PDE-5

Η συγχωρήγηση δόσης σιλденаφίλης και Neparvis σε σταθερή δόση σε ασθενείς με υπέρταση συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τη χορήγηση του Neparvis μεμονωμένα. Επομένως, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την έναρξη της σιλденаφίλης ή άλλου αναστολέα PDE-5 σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με Neparvis.

Κάλιο

Η ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (τριαμερένη, αμιλορίδη), ανταγωνιστών μεταλλοκορτικοειδών (π.χ., σπιρονολακτόνη, επλερενόνη), συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλους παράγοντες (όπως η ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις των επιπέδων του καλίου στον ορό και σε αυξήσεις των επιπέδων της κρεατινίνης στον ορό. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου στον ορό εάν το Neparvis συγχωρηγείται με αυτούς τους παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2)

Στους ηλικιωμένους ασθενείς, τους ασθενείς με υποογκαιμία (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά) ή στους ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, η ταυτόχρονη χρήση Neparvis και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Επομένως, συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη ή την τροποποίηση της θεραπείας σε ασθενείς που χορηγείται το Neparvis και ταυτόχρονα λαμβάνουν ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.4).

Λίθιο

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του ΜΕΑ ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ Neparvis και λίθιο δεν έχουν εξετασθεί. Ως εκ τούτου, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται. Εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό. Εάν χρησιμοποιείται και διουρητικό, ο κίνδυνος εμφάνισης τοξικότητας λόγω του λιθίου μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω.

Φουροσεμίδα

Η συγχωρήγηση του Neparvis με φουροσεμίδα δεν είχε καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική του Neparvis αλλά υπήρξε μείωση στην C_{max} και AUC της φουροσεμίδης κατά 50% και 28% αντίστοιχα. Παρόλο που δεν υπήρξε καμία σχετική μεταβολή του όγκου των ούρων, η απέκκριση του νατρίου μειώθηκε μετά από 4 ώρες και 24 ώρες συγχωρήγησης. Η μέση ημερήσια δόση της φουροσεμίδης ήταν αμετάβλητη από την έναρξη μέχρι τη λήξη της μελέτης PARADIGM-HF στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Neparvis.

Νιτρικά, π.χ. νιτρογλυκερίνη

Δεν υπήρχε καμία φαρμακευτική αλληλεπίδραση μεταξύ του Neparvis και της ενδοφλέβιας χορήγησης της νιτρογλυκερίνης σε σχέση με την μείωση της αρτηριακής πίεσης. Συγχορήγηση της νιτρογλυκερίνης και του Neparvis σχετίστηκε με μια διαφορά θεραπείας 5 bpm στον καρδιακό ρυθμό σε σύγκριση με τη χορήγηση της νιτρογλυκερίνης μόνο. Παρόμοια επίδραση στον καρδιακό ρυθμό μπορεί να παρουσιασθεί όταν το Neparvis συγχορηγείται με υπογλώσσια, στοματική ή διαδερμική χρήση νιτρικών. Γενικά δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας.

OATP και MRP2 μεταφορείς

Ο ενεργός μεταβολίτης του sacubitril (LBQ657) και της βαλσαρτάνης είναι υποστρώματα των OATP1B1, OATP1B3, OAT1 και OAT3. Η βαλσαρτάνη είναι επίσης υπόστρωμα του MRP2. Επομένως, η συγχορήγηση του Neparvis με αναστολείς των OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (π.χ., ριφαμπικίνη, κυκλοσπορίνη), OAT1 (π.χ., τενοφοβίρη, σιδοφοβίρη) ή του MRP2 (π.χ., ριτοναβίρη) μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση του LBQ657 ή τη βαλσαρτάνη. Η κατάλληλη προσοχή θα πρέπει να δίδεται κατά την έναρξη ή την ολοκλήρωση ταυτόχρονης θεραπείας με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα.

Μετορμίνη

Η συγχορήγηση του Neparvis με την μετορμίνη μείωσε 23% τις C_{max} και AUC της μετορμίνης. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη. Ως εκ τούτου, η κλινική κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται κατά την έναρξη της θεραπείας με Neparvis σε ασθενείς που λαμβάνουν μετορμίνη.

Μη σημαντική αλληλεπίδραση

Μη κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση παρατηρήθηκε κατά τη συγχορήγηση του Neparvis με διγοξίνη, βαρφαρίνη, υδροχλωροθειαζίδη, αμλοδιπίνη, ομεπραζόλη, καρβεδιλόλη ή με το συνδυασμό λεβονοργεστρέλης/αιθινυλοιστραδιόλης.

Αλληλεπιδράσεις με το CYP 450

Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* υποδεικνύουν ότι η πιθανότητα φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο CYP 450 είναι χαμηλή δεδομένου ότι υφίσταται περιορισμένος μεταβολισμός του Neparvis μέσω των ενζύμων CYP450. Το Neparvis δεν επάγει ούτε αναστέλλει τα ένζυμα του CYP450.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση του Neparvis δεν συνιστάται κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης και αντενδείκνυται κατά την διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Βαλσαρτάνη

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν είναι τεκμηριωμένες. Όμως μια μικρή αύξηση ρίσκου δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Καθώς δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά στοιχεία του κινδύνου με ARBs, υπάρχει το ενδεχόμενο να επικρατεί ένας παρόμοιος κίνδυνος και σε αυτή την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων. Εκτός εάν θεωρείται αναγκαία η θεραπεία με ARB, οι ασθενείς με προγραμματισμένη κύηση θα πρέπει να μεταφερθούν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν αναγνωρισμένο προφίλ ασφάλειας σε χρήση κατά την διάρκεια της κύησης. Όταν διαγνωσθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ARBs θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και, αν είναι απαραίτητο, εναλλακτική θεραπεία θα πρέπει να χορηγηθεί. Η έκθεση σε θεραπεία ARB κατά την διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης κρανίου) και βρεφική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία).

Αν υπάρχει έκθεση σε ARBs από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται έλεγχος με υπερηχογράφημα της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ARBs θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παράγραφο 4.3).

Sacubitril

Δεν υπάρχουν στοιχεία από την χρήση sacubitril σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Neparvis

Δεν υπάρχουν στοιχεία από την χρήση του Neparvis σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες με Neparvis σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Είναι άγνωστο το κατά πόσο το Neparvis απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Τα συστατικά του Neparvis, sacubitril και βαλσαρτάνη, απεκκρίθηκαν στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω του πιθανού κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα νεογνίδια/βρέφη, δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Θα πρέπει να λαμβάνεται απόφαση σχετικά με την αποχή από το θηλασμό ή τη διακοπή του Neparvis κατά τη διάρκεια του θηλασμού, λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία του Neparvis για τη μητέρα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση του Neparvis στη γονιμότητα του ανθρώπου. Δεν καταδείχθηκε δυσλειτουργία στις μελέτες γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Neparvis έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί μερικές φορές να εμφανιστεί ζάλη ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Neparvis ήταν υπόταση, υπερκαλιαιμία και νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). Αγγειοοίδημα αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Neparvis (βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών).

Η ασφάλεια του Neparvis σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια αξιολογήθηκε στην πιλοτική, φάσης 3 μελέτη PARADIGM-HF, στην οποία συγκρίθηκαν ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με δύο φορές την ημέρα χορηγούμενο Neparvis 97 mg/103 mg (n=4.203) ή εναλαπρίλη 10 mg (n=4.229). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του Neparvis έλαβαν θεραπεία για διάμεση διάρκεια έκθεσης 24 μήνες. Έλαβαν θεραπεία 3.271 ασθενείς για περισσότερο από ένα έτος.

Στην μελέτη PARADIGM-HF, οι ασθενείς είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με αναστολείς MEA και/ή ARBs και επίσης έπρεπε να ολοκληρώσουν με επιτυχία την διαδοχική χορήγηση εναλαπρίλης και Neparvis ανά περιόδους (διάμεση φαρμακευτική έκθεση των 15 και 29 ημερών, αντίστοιχα) πριν την τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή περίοδο. Κατά την διάρκεια χορήγησης της εναλαπρίλης ανά περίοδο, 1.102 ασθενείς (10,5%) διέκοψαν μόνιμα από τη μελέτη, εκ των οποίων το 5,6% διέκοψε λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων με τις συχνότερες να είναι νεφρική διαταραχή (1,7%), υπερκαλιαιμία (1,7%) και υπόταση (1,4%). Κατά την διάρκεια χορήγησης του Neparvis ανά περίοδο, 10,4% των ασθενών διέκοψε μόνιμα, εκ των οποίων το 5,9% λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων, με τις συχνότερες να είναι νεφρική διαταραχή (1,8%), υπόταση (1,7%) και υπερκαλιαιμία (1,3%). Λόγω της

διακοπής της θεραπείας κατά τη διάρκεια της χορήγησης ανά περιόδους, τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών όπως παρουσιάζονται στον πιο κάτω πίνακα ενδεχομένως να είναι χαμηλότερα από τα αναμενόμενα ποσοστά στην κλινική πρακτική.

Διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητης αντίδρασης στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης PARADIGM-HF σημειώθηκε σε 450 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με Neparvis (10,7%) και σε 516 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με εναλαπρίλη (12,2%).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου έχουν καταταχθεί ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και στην συνέχεια σύμφωνα στην συχνότητα, με τις συχνότερες να αναφέρονται πρώτες, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/10.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1 Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Προτιμώμενος όρος	Κατηγορία συχνότητας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναμία	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπερκαλιαιμία*	Πολύ συχνές
	Υποκαλιαιμία	Συχνές
	Υπογλυκαιμία	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Συχνές
	Κεφαλαλγία	Συχνές
	Συγκοπή	Συχνές
	Ζάλη θέσης	Όχι συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Τλιγγος	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση*	Πολύ συχνές
	Ορθοστατική υπόταση	Συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βήχας	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Συχνές
	Ναυτία	Συχνές
	Γαστρίτιδα	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός	Όχι συχνές
	Εξάνθημα	Όχι συχνές
	Αγγειοοίδημα*	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρική δυσλειτουργία*	Πολύ συχνές
	Νεφρική ανεπάρκεια (νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια)	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Συχνές
	Εξασθένιση	Συχνές

*Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Αγγειοοίδημα

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Neparvis έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα. Στην μελέτη PARADIGM-HF, το αγγειοοίδημα σημειώθηκε στο 0,5% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με Neparvis, σε σύγκριση με το 0,2% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εναλαπρίλη. Μεγαλύτερα ποσοστά αγγειοοιδήματος παρουσιάστηκαν σε μαύρους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με Neparvis (2,4%) και εναλαπρίλης (0,5%) (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπερκαλιαιμία κάλιο του ορού

Στην μελέτη PARADIGM-HF, επίπεδα >5,4 mmol/l υπερκαλιαιμίας και κάλιου ορού έχουν αναφερθεί στο 11,6% και 19,7% των ασθενών που έλαβαν Neparvis και 14,0% και 21,1% των ασθενών που έλαβαν εναλαπρίλη, αντίστοιχα.

Πίεση Αίματος

Στην μελέτη PARADIGM-HF, υπόταση και κλινικά χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση (<90 mmHg και μείωση από την γραμμή αναφοράς >20 mmHg) αναφέρθηκαν σε 17,6% και 4,76% των ασθενών που έλαβαν Neparvis σε σύγκριση με 11,9% και 2,67% των ασθενών που έλαβαν εναλαπρίλη, αντίστοιχα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Στην μελέτη PARADIGM-HF, η νεφρική δυσλειτουργία έχει αναφερθεί σε 10,1% των ασθενών που έλαβαν Neparvis και 11,5% των ασθενών που έλαβαν εναλαπρίλη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία στον άνθρωπο. Σε υγιείς εθελοντές μελετήθηκαν μία εφάπαξ δόση Neparvis των 583 mg sacubitril/617 mg βαλσαρτάνης και πολλαπλές δόσεις των 437 mg sacubitril/463 mg βαλσαρτάνης (14 ημέρες) και ήταν καλά ανεκτές.

Η υπόταση αποτελεί το πιο πιθανό σύμπτωμα υπερδοσολογίας λόγω της δράσης μείωσης της αρτηριακής πίεσης του Neparvis. Θα πρέπει να παρέχεται συμπτωματική θεραπεία.

Το φαρμακευτικό προϊόν είναι απίθανο να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση λόγω της υψηλής σύνδεσης του με πρωτεΐνες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II, άλλοι συνδυασμοί, κωδικός ATC: C09DX04

Μηχανισμός δράσης

Το Neparvis διαθέτει τον μηχανισμό δράσης του αναστολέα της νεπριλυσίνης και των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης αναστέλλοντας ταυτόχρονα τη νεπριλυσίνη (ουδέτερη ενδοπεπτιδάση, NEP) μέσω του LBQ657, τον ενεργό μεταβολίτη του προφαρμάκου sacubitril και τον υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II

τύπου-1 (AT1) μέσω της βαλσαρτάνης. Τα συμπληρωματικά καρδιαγγειακά οφέλη του Neparvis σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οφείλονται στην ενίσχυση των πεπτιδίων που αποκωδικομούνται από τη νεπριλυσίνη, όπως τα νατριουρητικά πεπτιδία (NP), από το LBQ657 και την ταυτόχρονη αναστολή των επιδράσεων της αγγειοτενσίνης II από τη βαλσαρτάνη. Τα NP ασκούν τις δράσεις τους με την ενεργοποίηση των συνδεδεμένων στη μεμβράνη υποδοχέων που είναι συζευγμένοι με γουανυλικές κυκλάσες, οδηγώντας σε αυξημένες συγκεντρώσεις το δεύτερου αγγελιοφόρου, της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP), η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει στην αγγειοδιαστολή, τη νατριούρηση και τη διούρηση, την αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της νεφρικής αιματικής ροής, την αναστολή της απελευθέρωσης ρενίνης και αλδοστερόνης, τη μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας, καθώς και τις αντι-υπερτροφικές και αντι-ινώδεις επιδράσεις.

Η βαλσαρτάνη αναστέλλει τις βλαβερές καρδιαγγειακές και νεφρικές επιδράσεις της αγγειοτενσίνης II μέσω του εκλεκτικού αποκλεισμού του υποδοχέα AT1 και αναστέλλει επίσης την εξαρτώμενη από την αγγειοτενσίνη II απελευθέρωση της αλδοστερόνης. Αυτό αποτρέπει την παρατεταμένη ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης οδηγεί σε αγγειοσυστολή, κατακράτηση νατρίου από τους νεφρούς και κατακράτηση υγρών, ενεργοποίηση της κυτταρικής ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού και επακόλουθη δυσπροσαρμοστική καρδιαγγειακή αναδιαμόρφωση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η φαρμακοδυναμική επίδραση του Neparvis αξιολογήθηκε μετά από χορήγηση εφάπαξ και πολλαπλών δόσεων σε υγιή άτομα και ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και είναι σε συμφωνία με την ταυτόχρονη αναστολή της νεπριλυσίνης και τον αποκλεισμό του RAAS. Σε μία ελεγχόμενη με βαλσαρτάνη μελέτη διάρκειας 7 ημερών σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF), η χορήγηση του Neparvis οδήγησε σε αρχική αύξηση της νατριούρησης, αύξηση της cGMP στα ούρα και μειωμένα επίπεδα του μέσου περιφερειακού προ-κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, MR-proANP) και του αμινοτελικού άκρου του πρόδρομου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (N-terminal prohormone brain natriuretic peptide, NT-proBNP) σε σύγκριση με τη βαλσαρτάνη. Σε μία μελέτη διάρκειας 21 ημερών σε ασθενείς με HFrEF, το Neparvis αύξησε σημαντικά το ANP και τη cGMP στα ούρα και τη cGMP στο πλάσμα και μείωσε το NT-proBNP, την αλδοστερόνη και την ενδοθηλίνη-1 στο πλάσμα σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα. Ο AT1 υποδοχέας έχει επίσης αποκλειστεί όπως αποδεικνύεται από την αυξημένη δράση της ρενίνης στο πλάσμα και τις συγκεντρώσεις της ρενίνης στο πλάσμα. Στη μελέτη PARADIGM-HF το Neparvis μείωσε το NT-proBNP στο πλάσμα και αύξησε το BNP στο πλάσμα και τη cGMP στα ούρα σε σύγκριση με την εναλαπρίλη. Το BNP δεν αποτελεί κατάλληλο βιολογικό δείκτη για την παρακολούθηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που αντιμετωπίζονται με Neparvis επειδή είναι υπόστρωμα της νεπριλυσίνης (βλ. παράγραφο 4.4). Το NT-proBNP δεν είναι υπόστρωμα της νεπριλυσίνης και ως εκ τούτου αποτελεί ένα πιο κατάλληλο βιολογικό δείκτη.

Σε μία ενδεδειγμένη κλινική μελέτη του QTc σε υγιείς άνδρες εθελοντές, οι εφάπαξ δόσεις των Neparvis 194 mg sacubitril/206 mg βαλσαρτάνη και 583 mg sacubitril/617 mg βαλσαρτάνη δεν είχαν καμία επίδραση στην καρδιακή επαναπόλωση.

Η νεπριλυσίνη είναι ένα από τα πολλά ένζυμα που συμμετέχουν στην κάθαρση του β-αμυλοειδούς (Aβ) από τον εγκέφαλο και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Η άπαξ ημερησίως χορήγηση του Neparvis 194 mg sacubitril/206 mg βαλσαρτάνη για δύο εβδομάδες σε υγιείς εθελοντές συσχετίστηκε με αύξηση του Aβ1-38 στο ENY σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν σημειώθηκαν μεταβολές των συγκεντρώσεων των Aβ1-40 και 1-42 στο ENY. Η κλινική σημαντικότητα αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 5.3).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Οι δυνάμεις 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg και 97 mg/103 mg αναφέρονται σε ορισμένα δημοσιεύματα ως 50, 100 ή 200 mg.

PARADIGM-HF

Η PARADIGM-HF ήταν μία πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη 8.442 ασθενών στην οποία συγκρίθηκε το Neparvis με την εναλαπρίλη. Και τα δύο φάρμακα χορηγήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, κατηγορίας II-IV κατά NYHA και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας [LVEF] $\leq 40\%$, τροποποιήθηκε αργότερα σε $\leq 35\%$) επιπρόσθετα σε άλλη θεραπεία για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός θανάτου καρδιαγγειακής (ΚΑ) αιτιολογίας ή νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ). Οι ασθενείς με SBP < 100 mmHg, σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αποκλείστηκαν κατά τη διαλογή και ως εκ τούτου δεν μελετήθηκαν.

Πριν από τη συμμετοχή στη μελέτη οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με καλά καθιερωμένη θεραπευτική φροντίδα που περιελάμβανε αναστολείς MEA/ARB ($> 99\%$), βήτα αποκλειστές (94%), ανταγωνιστές μεταλλοκορτικοειδών (58%) και διουρητικά (82%). Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 27 μήνες και οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν για έως 4,3 έτη.

Οι ασθενείς έπρεπε να διακόψουν την υπάρχουσα θεραπεία με αναστολέα MEA ή με ARB και να ενταχθούν σε μία διαδοχική, μονά τυφλή προκαταρκτική περίοδο κατά τη διάρκεια της οποίας έλαβαν θεραπεία με εναλαπρίλη 10 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα, ακολουθούμενη από μία μονά τυφλή θεραπεία με Neparvis 100 mg χορηγούμενο δύο φορές την ημέρα, η δόση του οποίου αυξήθηκε σε 200 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.8 για διακοπή κατά την διάρκεια αυτής της περιόδου). Εν συνεχεία, τυχαιοποιήθηκαν στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης, κατά τη διάρκεια της οποίας έλαβαν Neparvis 200 mg ή εναλαπρίλη 10 mg δύο φορές την ημέρα [Neparvis (n=4,209), εναλαπρίλη (n=4,233)].

Η μέση ηλικία του πληθυσμού που μελετήθηκε ήταν 64 έτη και το 19% ήταν ηλικίας 75 ετών ή άνω. Κατά την τυχαιοποίηση το 70% των ασθενών ήταν κατηγορίας II κατά NYHA, το 24% ήταν κατηγορίας III και το 0,7% ήταν κατηγορίας IV. Το μέσο LVEF ήταν 29% και 963 (11,4%) ασθενείς με αρχικό LVEF $> 35\%$ και $\leq 40\%$.

Στην ομάδα του Neparvis το 76% των ασθενών παρέμειναν στην επιθυμητή δόση των 200 mg δύο φορές την ημέρα κατά την ολοκλήρωση της μελέτης (μέση ημερήσια δόση 375 mg). Στην ομάδα της εναλαπρίλης το 75% των ασθενών παρέμειναν στην επιθυμητή δόση των 10 mg δύο φορές την ημέρα κατά την ολοκλήρωση της μελέτης (μέση ημερήσια δόση 18,9 mg).

Το Neparvis ήταν ανώτερο από την εναλαπρίλη, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή νοσηλείων λόγω καρδιακής ανεπάρκειας κατά 21,8% σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν 26,5% εναλαπρίλη. Η μείωση του απόλυτου κινδύνου ήταν 4,7% συνολικά για τον θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, 3,1% για θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας μόνο και 2,8% για νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μόνο. Η μείωση του σχετικού κινδύνου ήταν 20% έναντι της εναλαπρίλης (βλ. Πίνακα 2). Η επίδραση αυτή παρατηρήθηκε νωρίς και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (βλ. Πίνακα 1). Και τα δυο στοιχεία συνέλαβαν στην μείωση του κινδύνου. Ο αιφνίδιος θάνατος αντιστοιχούσε στο 45% των θανάτων καρδιαγγειακής αιτιολογίας και μειώθηκε κατά 20% στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με Neparvis σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με εναλαπρίλη (HR 0,80, p=0,0082). Η ανεπάρκεια της αντλίας αντιστοιχούσε στο 26% των θανάτων καρδιαγγειακής αιτιολογίας και μειώθηκε κατά 21% στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με Neparvis σε σύγκριση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με εναλαπρίλη (HR 0,79, p=0,0338).

Αυτή η μείωση του κινδύνου παρατηρήθηκε σταθερά σε όλες τις υποομάδες συμπεριλαμβανομένων των εξής: φύλο, ηλικία, φυλή, γεωγραφική περιοχή, κατηγορία (II/III) κατά NYHA, κλάσμα εξώθησης, νεφρική λειτουργία, ιστορικό διαβήτη ή υπέρτασης, προηγούμενη θεραπεία για την αντιμετώπιση καρδιακής ανεπάρκειας και κολπική μαρμαρυγή.

Το Neparvis βελτίωσε την επιβίωση με σημαντική μείωση στη θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά 2,8% (Neparvis 17%, εναλαπρίλη 19,8%). Η μείωση του σχετικού κινδύνου ήταν 16% σε σύγκριση με την εναλαπρίλη (βλ. Πίνακα 2).

Πίνακας 2 Επίδραση της θεραπείας για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο, τις συνιστώσες τους και τη θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά την διάμεση παρακολούθηση των 27 μηνών

	Neparvis N=4187[#] n (%)	Εναλαπρίλη N=4212[#] n (%)	Αναλογία κινδύνου (95% CI)	Σχετική μείωση κινδύνου	τιμή p ***
Κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας και νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας*	914 (21,83)	1.117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Επιμέρους συνιστώσες του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου					
Θάνατος ΚΑ αιτιολογίας**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Πρώτη νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Δευτερεύον καταληκτικό σημείο					
Θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

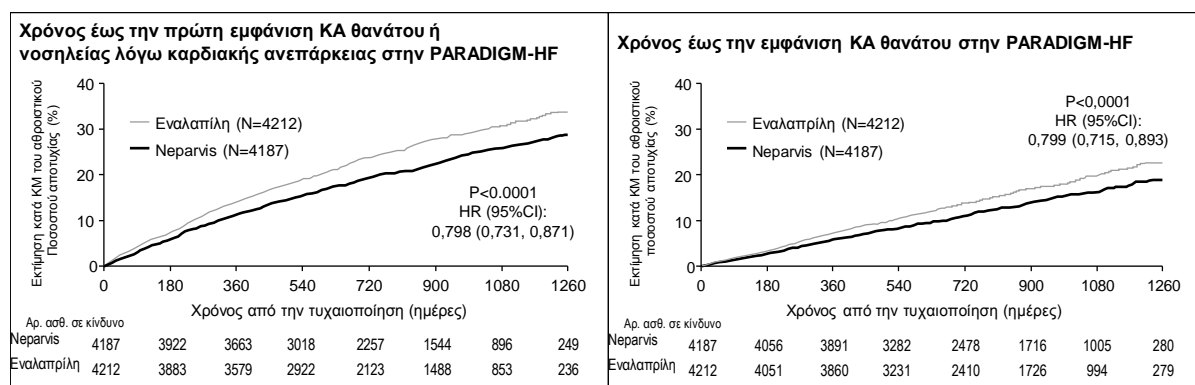
*Το κύριο καταληκτικό σημείο ορίστηκε ως ο χρόνος εμφάνισης του πρώτου θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας..

**Ο θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας συμπεριλαμβάνει όλους τους ασθενείς που κατέληξαν έως την ημερομηνία περικοπής ανεξάρτητα από προηγούμενη νοσηλεία.

***Μονόπλευρη τιμή p

[#] Ομάδα πλήρους ανάλυσης

Εικόνα 1 Καμπύλες Kaplan-Meier για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο και τη συνιστώσα που είναι ο θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας



TITRATION

Η TITRATION ήταν μία μελέτη ασφάλειας και ανοχής διάρκειας 12 εβδομάδων που διεξήχθη σε 538 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορία II–IV κατά NYHA) και συστολική δυσλειτουργία (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\leq 35\%$) οι οποίοι ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με αναστολέα MEA ή με θεραπεία ARB ή λάμβαναν διάφορες δόσεις αναστολέων MEA ή ARB πριν από την ένταξη στη μελέτη. Οι ασθενείς έλαβαν αρχική δόση Neparvis των 50 mg δύο φορές την ημέρα η οποία τιτλοποιήθηκε προς τα επάνω σε 100 mg δύο φορές την ημέρα και εν συνεχεία έλαβαν την επιθυμητή δόση των 200 mg δύο φορές την ημέρα, με δοσολογικό σχήμα 3 ή 6 εβδομάδων.

Περισσότεροι ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα MEA ή ARB ή λάμβαναν θεραπεία χαμηλής δόσης (που ισοδυναμεί με <10 mg εναλαπρίλη/ημέρα) πέτυχαν και διατήρησαν το Neparvis 200 mg μετά από τιτλοποίηση της δόσης σε διάστημα 6 εβδομάδων (84,8%) έναντι των 3 εβδομάδων (73,6%). Συνολικά, το 76% των ασθενών πέτυχαν και διατήρησαν την επιθυμητή δόση Neparvis 200 mg δύο φορές την ημέρα χωρίς καμία διακοπή ή τιτλοποίηση της δόσης προς τα κάτω για διάστημα 12 εβδομάδων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Neparvis σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η βαλσαρτάνη που περιέχεται στο Neparvis είναι περισσότερο βιοδιαθέσιμη από την βαλσαρτάνη σε άλλα σκευάσματα που κυκλοφορούν σε δισκία. Τα 26 mg, 51 mg και 103 mg βαλσαρτάνης που περιέχεται στο Neparvis είναι ισοδύναμα με τα αντίστοιχα 40 mg, 80 mg και 160 mg βαλσαρτάνης που περιέχεται σε άλλα σκευάσματα που κυκλοφορούν σε δισκία.

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση, το Neparvis διασπάται σε βαλσαρτάνη και το προφάρμακο sacubitril. Το sacubitril μεταβολίζεται περαιτέρω στον ενεργό μεταβολίτη LBQ657. Αυτά επιτυγχάνουν μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε 2 ώρες, 1 ώρα και 2 ώρες, αντίστοιχα. Η από στόματος απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του sacubitril και της βαλσαρτάνης εκτιμάται ότι είναι περισσότερη από 60% και 23%, αντίστοιχα.

Μετά από δύο φορές την ημέρα χορήγηση Neparvis, τα επίπεδα σταθερής κατάστασης του sacubitril, του LBQ657 και της βαλσαρτάνης επιτυγχάνονται σε τρεις ημέρες. Σε σταθερή κατάσταση, το sacubitril και η βαλσαρτάνη δεν συσσωρεύονται σημαντικά, ενώ το LBQ657 συσσωρεύεται κατά 1,6 φορές. Η χορήγηση με τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στις συστηματικές εκθέσεις sacubitril, LBQ657 και βαλσαρτάνης. Το Neparvis μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Το sacubitril, το LBQ657 και η βαλσαρτάνη συνδέεται σε μεγάλο ποσοστό με πρωτεΐνες του πλάσματος (94-97%). Με βάση τη σύγκριση των εκθέσεων στο πλάσμα και στο ENY, το LBQ657 διαπερνάει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε περιορισμένο βαθμό (0,28%). Ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής της βαλσαρτάνης και του sacubitril ήταν 75 λίτρα έως 103 λίτρα, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός

Το sacubitril μετατρέπεται άμεσα σε LBQ657 από τις καρβοξυλεστεράσες 1β και 1γ. Το LBQ657 δεν μεταβολίζεται περαιτέρω σε σημαντικό βαθμό. Η βαλσαρτάνη μεταβολίζεται ελάχιστα, καθώς μόνο το 20% της δόσης ανακτάται ως μεταβολίτες. Στο πλάσμα έχει αναγνωριστεί ένας υδροξυλικός μεταβολίτης της βαλσαρτάνης σε χαμηλές συγκεντρώσεις (<10%).

Καθώς ο μεσολαβούμενος από ένζυμα του CYP450 μεταβολισμός του sacubitril και της βαλσαρτάνης είναι ελάχιστος, η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα ένζυμα του CYP450 δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική.

Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση, το 52-68% του sacubitril (κυρίως ως LBQ657) και περίπου το 13% της βαλσαρτάνης και των μεταβολιτών απεκκρίνονται στα ούρα. Το 37-48% του sacubitril (κυρίως ως LBQ657) και το 86% της βαλσαρτάνης και των μεταβολιτών απεκκρίνονται στα κόπρανα.

Το sacubitril, το LBQ657 και η βαλσαρτάνη αποβάλλονται από το πλάσμα με μέση ημίσεια ζωή αποβολής ($T_{1/2}$) περίπου τις 1,43 ώρες, τις 11,48 ώρες και τις 9,90 ώρες, αντίστοιχα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική του sacubitril, του LBQ657 και της βαλσαρτάνης ήταν σχεδόν γραμμική σε ένα εύρος δοσολογίας του Neparvis από 24 mg sacubitril/26 mg βαλσαρτάνης σε 97 mg sacubitril/103 mg βαλσαρτάνης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η έκθεση στο LBQ657 και τη βαλσαρτάνη αυξάνεται στους ασθενείς άνω των 65 χρόνων κατά 42% και 30%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με νεότερα άτομα.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Παρατηρήθηκε συσχετισμός μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της συστηματικής έκθεσης στο LBQ657 σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και της έκθεσης στη βαλσαρτάνη σε ασθενείς με σοβαρά νεφρική δυσλειτουργία. Η έκθεση του LBQ657 σε ασθενείς με μέτρια ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ήταν 1,4 έως και 2,2 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τους ασθενείς ήπιας νεφρικής δυσλειτουργίας ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), η μεγαλύτερη ομάδα ασθενών που έλαβαν μέρος στην μελέτη PARADIGM-HF. Η έκθεση στην βαλσαρτάνη ήταν παρόμοια στους ασθενείς μέτριας και σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με τους ασθενείς ήπιας νεφρικής δυσλειτουργίας. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διύλιση. Ωστόσο, το LBQ657 και η βαλσαρτάνη συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες πλάσματος και, επομένως, είναι απίθανη η αποτελεσματική αφαίρεση με διύλιση.

Ανεπαρκές ηπατική λειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, οι εκθέσεις του sacubitril αυξήθηκαν κατά 1,5 και 3,4 φορές, του LBQ657 κατά 1,5 και 1,9 φορές και της βαλσαρτάνης κατά 1,2 και 2,1 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους αντίστοιχους υγιείς εθελοντές. Όμως, σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, οι εκθέσεις στις ελεύθερες συγκεντρώσεις του LBQ657 αυξήθηκε κατά 1,47 και 3,08 φορές, αντίστοιχα και οι εκθέσεις στις ελεύθερες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης αυξήθηκαν αντιστίχως κατά 1,09 και 2,20 φορές, σε σύγκριση με παρόμοια υγιή άτομα. Το Neparvis δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

Επίδραση του φύλου

Η φαρμακοκινητική του Neparvis (sacubitril, LBQ657 και βαλσαρτάνη) είναι παρόμοια μεταξύ ανδρών και γυναικών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα (μελέτες στα συστατικά sacubitril και βαλσαρτάνη και/ή Neparvis) δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και γονιμότητας.

Γονιμότητα, αναπαραγωγή και ανάπτυξη

Η θεραπεία με Neparvis κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης οδήγησε σε αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα σε αρουραίους σε δόσεις ≥ 49 mg sacubitril/51 mg βαλσαρτάνης/kg/ημέρα ($\leq 0,72$ φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο [MRHD] με βάση την AUC) και σε κουνέλια σε δόσεις $\geq 4,9$ mg sacubitril/5,1 mg βαλσαρτάνης/kg/ημέρα (2 φορές και 0,03 φορές τη MRHD με βάση την AUC της βαλσαρτάνης και του LBQ657, αντίστοιχα). Είναι τερατογόνο με βάση τη χαμηλή επίπτωση υδροκέφαλου στο έμβρυο, που σχετίζεται με τοξικές δόσεις για τη μητέρα, η οποία παρατηρήθηκε σε κουνέλια σε δόση Neparvis $\geq 4,9$ mg sacubitril/5,1 mg βαλσαρτάνης/kg/ημέρα. Καρδιαγγειακές ανωμαλίες (κυρίως καρδιομεγαλία) παρατηρήθηκαν σε εμβρυϊκά κουνέλια σε μη τοξική δόση για την μητέρα (1,46 mg sacubitril/1,54 mg valsartan/kg/day). Μια μικρή αύξηση σε δύο εμβρυϊκές σκελετικές μεταβολές (παραμορφωμένο στερνίδιο, στερνίδιο διμερούς οστεοποίησης) παρατηρήθηκαν σε κουνέλια με δόση του Neparvis 4,9 mg sacubitril/5,1 mg βαλσαρτάνης/kg/ημέρα. Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις του Neparvis στο έμβρυο οφείλονται στην ανταγωνιστική δράση στους υποδοχείς της αγγειοτενσίνης (βλ. παράγραφο 4.6).

Η θεραπεία με sacubitril κατά την διάρκεια οργανογένεσης είχε ως αποτέλεσμα την εμβρυϊκή θνησιμότητα και εμβρυϊκή τοξικότητα (μειωμένο σωματικό βάρος εμβρύου και σκελετικές δυσμορφίες) σε κουνέλια με τοξικές δόσεις για την μητέρα (500 mg/kg/ημέρα, 5,7 φορές το MRHD με βάση την AUC του LBQ657). Μια ελάχιστη καθυστέρηση γενικά στην οστεοποίηση παρατηρήθηκε σε δόσεις > 50 mg/kg/ημέρα. Η διαπίστωση αυτή δεν θεωρείται δυσμενής. Δεν υπήρχαν ενδείξεις εμβρυϊκής τοξικότητας και τερατογένεσης σε κουνέλια που αντιμετωπίστηκαν με sacubitril. Το εμβρυϊκό επίπεδο όπου δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες επιδράσεις (NOAEL) για το sacubitril ήταν το ελάχιστο 750 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και 200 mg/kg/ημέρα σε κουνέλια (2,2 φορές το MRHD με βάση την AUC του LBQ657).

Μελέτες προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους που διεξήχθησαν με το sacubitril σε υψηλές δόσεις έως και 750 mg/kg/ημέρα (2,2 φορές τη MRHD με βάση την AUC) και τη βαλσαρτάνη σε δόσεις έως και 600 mg/kg/ημέρα (0,86 φορές τη MRHD με βάση την AUC) υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με Neparvis κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, της κύησης και του θηλασμού μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη και την επιβίωση του νεογνού.

Λοιπά προκλινικά ευρήματα

Neparvis

Οι επιδράσεις του Neparvis στις συγκεντρώσεις του β-αμυλοειδούς στο ENY και στον εγκεφαλικό ιστό αξιολογήθηκαν σε νεαρούς (ηλικίας 2-4 ετών) πιθήκους cynomolgus που αντιμετωπίστηκαν με Neparvis (24 mg sacubitril/26 mg βαλσαρτάνης/kg/ημέρα) για δύο εβδομάδες. Σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε μείωση στην κάθαρση του Αβ στο ENY σε πιθήκους cynomolgus, αυξάνοντας τα επίπεδα των Αβ1-40, 1-42 και 1-38 στο ENY. Δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη αύξηση των επιπέδων του Αβ στον εγκέφαλο. Αυξήσεις των Αβ1-40 και 1-42 στο ENY δεν παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη διάρκειας δύο εβδομάδων σε υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 5.1). Επιπλέον, σε μία τοξικολογική μελέτη σε πιθήκους cynomolgus που αντιμετωπίστηκαν με Neparvis στα 146 mg sacubitril/154 mg βαλσαρτάνης/kg/ημέρα για 39 εβδομάδες, δεν παρατηρήθηκε ένδειξη για αμυλοειδείς πλάκες στον εγκέφαλο. Το περιεχόμενο αμυλοειδούς, ωστόσο, δεν αξιολογήθηκε ποσοτικά σε αυτή τη μελέτη.

Sacubitril

Σε νεαρούς αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με sacubitril (7 έως 70 ημέρες μετά την γέννηση), παρατηρήθηκε μείωση στην ανάπτυξη της οστικής μάζας σε σχέση με την ηλικία και την οστική επιμήκυνση. Σε μελέτη με ενήλικες αρουραίους παρατηρήθηκε μόνο μία ελάχιστα παροδική ανασταλτική επίδραση στην οστική πυκνότητα, αλλά όχι σε άλλες παραμέτρους σχετικές με την ανάπτυξη των οστών, υποδεικνύοντας ότι δεν παρουσιάστηκε σχετική επίδραση του sacubitril στα οστά ενήλικων αρουραίων υπό κανονικές συνθήκες. Επομένως, δεν μπορεί να αποκλειστεί η ήπια παροδική παρέμβαση του sacubitril με τη πρόωμη φάση της επούλωσης του κατάγματος σε ενήλικες.

Βαλσαρτάνη

Σε νεαρούς αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με βαλσαρτάνη (7 έως 70 ημέρες μετά την γέννηση), χαμηλές δόσεις του 1 mg/kg/ημέρα προκάλεσε επίμονες μη αναστρέψιμες μεταβολές των νεφρών που συμπεριλαμβάνουν σωληνοειδή νεφροπάθεια (μερικές φορές συνοδεύεται από νέκρωση των επιθηλιακών σωληναρίων) και της πυελική διαστολή. Αυτές οι νεφρικές μεταβολές αντιπροσωπεύουν μια αναμενόμενη υπερβολική φαρμακολογική επίδραση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και των αναστολέων τύπου I της αγγειοτενσίνης II. Τέτοιες επιδράσεις παρατηρούνται εάν οι αρουραίοι λαμβάνουν θεραπεία κατά την διάρκεια των πρώτων 13 ημερών της ζωής τους. Αυτή η περίοδος συνάδει με 36 εβδομάδες ανθρώπινης κύησης, η οποία θα μπορούσε περιστασιακά να επεκταθεί έως και 44 εβδομάδες μετά τη σύλληψη στους ανθρώπους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης
Κροσποβιδόνη, τύπου A
Στεατικό μαγνήσιο
Τάλκη
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Neparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υπρομελλόζη, υποκατάστατο τύπου 2910 (3 mPa·s)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000
Τάλκη
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Neparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υπρομελλόζη, υποκατάστατο τύπου 2910 (3 mPa·s)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000
Τάλκη
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Neparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υπρομελλόζη, υποκατάστατο τύπου 2910 (3 mPa·s)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000
Τάλκη
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες θερμοκρασίας για φύλαξη. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες τύπου blister PVC/PVDC/Aluminium. Μία συσκευασία blister περιέχει είτε 10 ή 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Neparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μεγέθη συσκευασίας: 14, 20, 28 ή 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 196 (7x28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Neparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μεγέθη συσκευασίας: 14, 20, 28 ή 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 168 (3x56) ή 196 (7x28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Neparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μεγέθη συσκευασίας: 14, 20, 28 ή 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 168 (3x56) ή 196 (7x28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Neparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Neparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Neparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

26 Μαΐου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germany

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Όροι για την άδεια κυκλοφορίας	Καταληκτική ημερομηνία																																				
Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να φροντίσει για τον έλεγχο των διεργασιών παρασκευής των φαρμακευτικών ουσιών που χρησιμοποιούνται στα φαρμακευτικά του προϊόντα ως προς την πιθανότητα σχηματισμού N-νιτροζαμινών, καθώς και για την αλλαγή τους, εφόσον είναι απαραίτητο, ώστε να περιοριστούν οι προσμίξεις νιτροζαμινών στο ελάχιστο δυνατό.	Εντός 2 ετών από την απόφαση της Επιτροπής																																				
Για όλες τις N-νιτροζαμίνες ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει την εφαρμογή στρατηγικής ελέγχου των παρτίδων των φαρμακευτικών ουσιών που χρησιμοποιούνται στα φαρμακευτικά του προϊόντα.	Κατά την έκδοση απόφασης της Επιτροπής																																				
<p>Για τη N-νιτροζοδιμεθυλαμίνη (NDMA) και τη N-νιτροζοδιαιθυλαμίνη (NDEA) ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να εφαρμόσει τις εξής προδιαγραφές για τη φαρμακευτική ουσία:</p> <p>1) Για μεταβατική περίοδο 2 ετών πρέπει να εφαρμόζονται για την NDMA και την NDEA τα όρια που αναφέρονται παρακάτω:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Φαρμακευτική ουσία*</th> <th>Μέγιστη ημερήσια δόση (mg)</th> <th>NDEA Όριο σε ng/ημέρα</th> <th>NDEA Όριο σε ppm στη ΔΦΟ</th> <th>NDMA Όριο σε ng/ημέρα</th> <th>NDMA Όριο σε ppm στη ΔΦΟ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>βαλσαρτάνη</td> <td>320</td> <td>26,5</td> <td>0,082</td> <td>96,0</td> <td>0,300</td> </tr> <tr> <td>λοσαρτάνη</td> <td>150</td> <td>26,5</td> <td>0,177</td> <td>96,0</td> <td>0,640</td> </tr> <tr> <td>ολμεσαρτάνη</td> <td>40</td> <td>26,5</td> <td>0,663</td> <td>96,0</td> <td>2,400</td> </tr> <tr> <td>ιρβεσαρτάνη</td> <td>300</td> <td>26,5</td> <td>0,088</td> <td>96,0</td> <td>0,320</td> </tr> <tr> <td>καντεσαρτάνη</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>* Τα ως άνω όρια δεν ισχύουν για παρτίδες στις οποίες έχουν εντοπιστεί ταυτόχρονα περισσότερες από μία από τις παραπάνω N-νιτροζαμίνες. Οι παρτίδες αυτές πρέπει να απορρίπτονται.</i></p> <p>2) Μετά τη μεταβατική περίοδο των 2 ετών πρέπει να εφαρμόζεται μέγιστο όριο 0,03 ppm για την NDMA και την NDEA.</p>	Φαρμακευτική ουσία*	Μέγιστη ημερήσια δόση (mg)	NDEA Όριο σε ng/ημέρα	NDEA Όριο σε ppm στη ΔΦΟ	NDMA Όριο σε ng/ημέρα	NDMA Όριο σε ppm στη ΔΦΟ	βαλσαρτάνη	320	26,5	0,082	96,0	0,300	λοσαρτάνη	150	26,5	0,177	96,0	0,640	ολμεσαρτάνη	40	26,5	0,663	96,0	2,400	ιρβεσαρτάνη	300	26,5	0,088	96,0	0,320	καντεσαρτάνη	32	26,5	0,820	96,0	3,000	Κατά την έκδοση απόφασης της Επιτροπής
Φαρμακευτική ουσία*	Μέγιστη ημερήσια δόση (mg)	NDEA Όριο σε ng/ημέρα	NDEA Όριο σε ppm στη ΔΦΟ	NDMA Όριο σε ng/ημέρα	NDMA Όριο σε ppm στη ΔΦΟ																																
βαλσαρτάνη	320	26,5	0,082	96,0	0,300																																
λοσαρτάνη	150	26,5	0,177	96,0	0,640																																
ολμεσαρτάνη	40	26,5	0,663	96,0	2,400																																
ιρβεσαρτάνη	300	26,5	0,088	96,0	0,320																																
καντεσαρτάνη	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																
	Εντός 2 ετών από την απόφαση της Επιτροπής																																				

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Neparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
sacubitril/βαλσαρτάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο 24 mg/26 mg περιέχει 24,3 mg sacubitril και 25,7 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1103/001	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1103/008	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1103/009	20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1103/010	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Neparvis 24 mg/26 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
(ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Neparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
sacubitril/βαλσαρτάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο 24 mg/26 mg περιέχει 24,3 mg sacubitril και 25,7 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο

Πολυσυσκευασία: 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1103/017 196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Neparvis 24 mg/26 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Neparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
sacubitril/βαλσαρτάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο 24 mg/26 mg περιέχει 24,3 mg sacubitril και 25,7 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1103/017 196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Neparvis 24 mg/26 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Neparvis 24 mg/26 mg δισκία
sacubitril/βαλσαρτάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Neparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
sacubitril/βαλσαρτάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο 49 mg/51 mg περιέχει 48,6 mg sacubitril και 51,4 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1103/002	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1103/003	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1103/011	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1103/012	20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Neparvis 49 mg/51 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
(ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Neparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
sacubitril/βαλσαρτάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο 49 mg/51 mg περιέχει 48,6 mg sacubitril και 51,4 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο

Πολυσυσκευασία: 168 (3 συσκευασίες των 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Πολυσυσκευασία: 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1103/004	168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1103/013	196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Neparvis 49 mg/51 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Neparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
sacubitril/βαλσαρτάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο 49 mg/51 mg περιέχει 48,6 mg sacubitril και 51,4 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται χωριστά.
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1103/004	168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1103/013	196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Neparvis 49 mg/51 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Neparvis 49 mg/51 mg δισκία
sacubitril/βαλσαρτάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΩΝ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Neparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
sacubitril/βαλσαρτάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο 97 mg/103 mg περιέχει 97,2 mg sacubitril και 102,8 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1103/005	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1103/006	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1103/014	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1103/015	20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Neparvis 97 mg/103 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
(ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Neparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
sacubitril/βαλσαρτάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο 97 mg/103 mg περιέχει 97,2 mg sacubitril και 102,8 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυσυσκευασία: 168 (3 συσκευασίες των 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυσυσκευασία: 196 (7 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1103/007
EU/1/16/1103/016

168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Neparvis 97 mg/103 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Neparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
sacubitril/βαλσαρτάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο 97 mg/103 mg περιέχει 97,2 mg sacubitril και 102,8 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται χωριστά.
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1103/007	168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1103/016	196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Neparvis 97 mg/103 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Neparvis 97 mg/103 mg δισκία
sacubitril/βαλσαρτάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Neparvis 24 mg/26 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Neparvis 49 mg/51 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Neparvis 97 mg/103 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
sacubitril/βαλσαρτάνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Neparvis και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Neparvis
3. Πώς να πάρετε το Neparvis
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Neparvis
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Neparvis και ποια είναι η χρήση του

Το Neparvis είναι ένα φάρμακο που αναγνωρίζεται ως αναστολέας της νεπριλυσίνης και των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης. Περιέχει δύο δραστικές ουσίες, το sacubitril και τη βαλσαρτάνη.

Το Neparvis χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ενός τύπου χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας σε ενήλικες.

Αυτός ο τύπος καρδιακής ανεπάρκειας εμφανίζεται όταν η καρδιά είναι αδύναμη και δεν μπορεί να αντλήσει αρκετό αίμα προς τους πνεύμονες και τον υπόλοιπο οργανισμό. Τα πιο συχνά συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας είναι αναπνευστική δυσχέρεια, κόπωση, κούραση και οίδημα των αστραγάλων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Neparvis

Μην πάρετε το Neparvis:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο sacubitril, τη βαλσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε αλλεργία σε κάποιο από τα έκδοχα αυτού του φαρμάκου, συζητήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε το Neparvis.
- σε περίπτωση που λαμβάνετε κάποιο άλλο είδος φαρμάκου που ονομάζεται αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη ή ραμιπρίλη). Οι αναστολείς ΜΕΑ χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή της καρδιακής ανεπάρκειας. Σε περίπτωση που λαμβάνετε αναστολέα ΜΕΑ, περιμένετε για 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης προτού πάρετε το Neparvis (βλέπε «Άλλα φάρμακα και Neparvis»).
- σε περίπτωση που εσείς ή άλλο μέλος της οικογένειάς σας έχει ποτέ εμφανίσει μία αντίδραση που ονομάζεται αγγειοοίδημα (οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και/ή του φάρυγγα, δυσκολίες στην αναπνοή) κατά τη λήψη αναστολέα ΜΕΑ ή αναστολέα των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ΑΡΒ) (όπως βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη ή ιρβεσαρτάνη).
- σε περίπτωση που έχετε διαβήτη ή έχετε κάποια νεφρική δυσλειτουργία και αντιμετωπίζετε με ένα φάρμακο για μείωση της αρτηριακής πίεσης που περιέχει αλίσκιρηνη (βλέπε «Άλλα φάρμακα και Neparvis»).
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή ηπατική ασθένεια.
- σε περίπτωση που είστε περισσότερο από 3 μήνες έγκυος (καλύτερα να αποφύγετε αυτό το φάρμακο στα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης βλέπε «Κύηση και θηλασμός»).

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, μην πάρετε το Neparvis και ενημερώστε το γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Neparvis

- εάν λαμβάνετε θεραπεία με αναστολέα των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ΑΡΒ) ή με αλίσκιρηνη (βλέπε «Μην πάρετε το Neparvis»).
- εάν έχετε ποτέ εμφανίσει αγγειοοίδημα (βλέπε «Μην πάρετε το Neparvis» και παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).
- εάν έχετε χαμηλή αρτηριακή πίεση ή λαμβάνετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα που μειώνουν την αρτηριακή σας πίεση (για παράδειγμα, κάποιο διουρητικό) ή εάν έχετε έμετο ή διάρροια, ειδικά για άτομα ηλικίας των 65 ετών και άνω, ή αν έχετε νεφρική ασθένεια και χαμηλή αρτηριακή πίεση.
- εάν έχετε σοβαρή νεφρική ασθένεια.
- εάν υποφέρετε από αφυδάτωση.
- εάν έχετε στένωση της νεφρικής σας αρτηρίας.
- εάν έχετε ηπατική ασθένεια.

Ενδέχεται να είναι απαραίτητο ο γιατρός σας να ελέγχει την ποσότητα του καλίου στο αίμα σας σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Neparvis.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό σας ή το νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Neparvis.

Παιδιά και έφηβοι

Το φάρμακο αυτό δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά (ηλικίας κάτω των 18 ετών). Αυτός ο περιορισμός υφίσταται διότι το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Neparvis

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή το νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Μπορεί να είναι απαραίτητο να αλλάξετε τη δόση, να λάβετε άλλες προφυλάξεις ή, ακόμα και να διακόψετε τη λήψη κάποιου από τα φάρμακα αυτά. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τα ακόλουθα φάρμακα:

- Αναστολείς ΜΕΑ. Μην πάρετε το Neparvis με αναστολείς ΜΕΑ. Σε περίπτωση που λαμβάνετε αναστολέα ΜΕΑ, περιμένετε 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του αναστολέα ΜΕΑ προτού ξεκινήσετε να λαμβάνετε το Neparvis (βλέπε «Μην πάρετε το Neparvis»). Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Neparvis, περιμένετε 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Neparvis προτού ξεκινήσετε να λαμβάνετε κάποιο αναστολέα ΜΕΑ.
- λοιπά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας ή για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, όπως αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ή αλίσκιρηνη (βλέπε «Μην πάρετε το Neparvis»).
- ορισμένα φάρμακα που είναι γνωστά ως στατίνες και χρησιμοποιούνται για τη μείωση των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης (για παράδειγμα ατορβαστατίνη).
- σιλδεναφίλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας ή της πνευμονικής υπέρτασης.
- φάρμακα που αυξάνουν την ποσότητα του καλίου στο αίμα. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά φάρμακα και ηπαρίνη.
- παυσίπονα που ονομάζονται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (Cox-2). Εάν λαμβάνετε ένα από αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας ενδέχεται να θέλει να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία κατά την έναρξη ή την προσαρμογή της θεραπείας (βλέπε «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).
- λίθιο, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων ψυχιατρικής νόσου.
- φουροσεμίδη, ένα φάρμακο που ανήκει στην κατηγορία των διουρητικών τα οποία χρησιμοποιούνται για να αυξηθεί η ποσότητα των ούρων που παράγετε.
- νιτρογλυκερίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της στηθάγχης.
- ορισμένα είδη αντιβιοτικών (ομάδα ριφαμπικίνης), κυκλοσπορίνη (χρησιμοποιείται για την πρόληψη της απόρριψης των μεταμοσχευμένων οργάνων) ή αντικά όπως η ριτοναβίρη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του HIV/AIDS).
- μετοφορμίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του διαβήτη.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Neparvis.

Κύηση και θηλασμός

Εγκυμοσύνη

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας κατά κανόνα θα σας συμβουλέψει να σταματήσετε τη λήψη αυτού του φαρμάκου προτού μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είστε έγκυος, και θα σας συμβουλέψει να πάρετε κάποιο άλλο φάρμακο αντί του Neparvis. Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε έγκυος άνω των 3 μηνών, καθώς ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν χρησιμοποιηθεί μετά τον τρίτο μήνα της κύησης.

Θηλασμός

Το Neparvis δεν συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκέφτεστε να ξεκινήσετε θηλασμό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Προτού οδηγήσετε κάποιο όχημα, χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή χειριστείτε μηχανήματα, ή κάνετε άλλες δραστηριότητες που απαιτούν συγκέντρωση, βεβαιωθείτε ότι γνωρίζετε πώς επηρεάζετε από το Neparvis. Εάν αισθάνεστε ζάλη ή αυξημένη κόπωση κατά τη διάρκεια της λήψης αυτού του φαρμάκου, μην οδηγείτε οχήματα ή δίκυκλα και μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές.

3. Πώς να πάρετε το Neparvis

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Συνήθως θα ξεκινήσετε λαμβάνοντας 24 mg/26 mg ή 49 mg/51 mg δύο φορές την ημέρα (ένα δισκίο το πρωί και ένα δισκίο το βράδυ). Ο γιατρός σας θα αποφασίσει την ακριβή αρχική σας δόση βάσει των φαρμάκων που λαμβάνετε προηγουμένως. Εν συνεχεία ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τη δόση ανάλογα με το πως ανταποκρίνεστε στη θεραπεία έως ότου βρεθεί η βέλτιστη δόση για εσάς.

Η συνήθης επιθυμητή δόση είναι 97 mg/103 mg χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα (ένα δισκίο το πρωί και ένα δισκίο το βράδυ).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν το Neparvis μπορούν να αναπτύξουν χαμηλή αρτηριακή πίεση (ζαλάδα, ελαφριά ζάλη), υψηλό επίπεδο του καλίου στο αίμα (το οποίο θα ανιχνευθεί από τον γιατρό σας με εξέταση αίματος) ή μειωμένη λειτουργία των νεφρών. Αν συμβεί αυτό, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση οποιουδήποτε άλλου φαρμάκου παίρνετε, προσωρινά να σας μειώσει τη δόση του Neparvis, ή να σταματήσει εντελώς τη θεραπεία σας με το Neparvis.

Καταπίνετε τα δισκία με ένα ποτήρι νερό. Μπορείτε να πάρετε το Neparvis με ή χωρίς τροφή.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Neparvis από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν κατά λάθος πήρατε περισσότερα δισκία Neparvis από όσα πρέπει, ή εάν κάποιος άλλος πήρε τα δισκία σας. Ενημερώστε το συντομότερο δυνατό το γιατρό σας και ξαπλώστε εάν εμφανίσετε έντονη ζάλη και/ή λιποθυμία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Neparvis

Συνιστάται να παίρνετε το φάρμακό σας την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Ωστόσο, εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, θα πρέπει απλά να πάρετε την επόμενη κατά την προγραμματισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Neparvis

Η διακοπή της θεραπείας με Neparvis μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της πάθησής σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές.

- Σταματήστε τη λήψη του Neparvis και καλέστε για ιατρική περίθαλψη αμέσως εάν παρατηρήσετε οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και/ή του φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολίες στην αναπνοή ή στην κατάποση. Αυτά ενδεχομένως να είναι σημεία αγγειοιδήματος (Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα).

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Εάν οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω καταστεί σοβαρή, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- χαμηλή αρτηριακή πίεση (ζαλάδα, ελαφριά ζάλη)
- υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (φαίνεται σε αιματολογική εξέταση)
- μειωμένη νεφρική λειτουργία (νεφρική ανεπάρκεια)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- βήχας
- ζάλη
- διάρροια
- χαμηλά επίπεδα ερυθροκυττάρων (φαίνεται σε αιματολογική εξέταση)
- κούραση
- (οξεία) νεφρική ανεπάρκεια (σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία)
- χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (φαίνεται σε αιματολογική εξέταση)
- κεφαλαλγία
- λιποθυμία
- αδυναμία
- τάση προς έμετο (ναυτία)
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (ζαλάδα, ελαφριά ζάλη) κατά τη μετάβαση από καθιστή ή ξαπλωτή θέση σε όρθια θέση
- γαστρίτιδα (πόνος στο στομάχι, ναυτία)
- αίσθημα περιστροφής
- χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (φαίνεται σε αιματολογική εξέταση)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):

- αλλεργική αντίδραση με εξάνθημα και κνησμός
- ζάλη κατά τη μετάβαση από καθιστή σε όρθια θέση (ή αντίστροφα)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Neparvis

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία τύπου κυψέλης μετά το «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες θερμοκρασίας για φύλαξη.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε συσκευασία του Neparvis που είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει σημεία καταστροφής.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Neparvis

- Οι δραστικές ουσίες είναι το sacubitril και η βαλσαρτάνη.
 - Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 24 mg/26 mg περιέχει 24,3 mg sacubitril και 25,7 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).
 - Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 49 mg/51 mg περιέχει 48,6 mg sacubitril και 51,4 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).
 - Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 97 mg/103 mg περιέχει 97,2 mg sacubitril και 102,8 mg βαλσαρτάνης (ως σύμπλοκο sacubitril βαλσαρτάνης και νατριούχου άλατος).
- Τα άλλα συστατικά στον πυρήνα του δισκίου είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, κροσποβιδόνη, στεατικό μαγνήσιο, τάλκη και άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο.
- Η επικάλυψη των δισκίων των 24 mg/26 mg και 97 mg/103 mg περιέχουν υπομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 4000, τάλκη, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172) και σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172).
- Η επικάλυψη του δισκίου των 49 mg/51 mg περιέχει υπομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 4000, τάλκη, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172) και κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Neparvis και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Neparvis 24 mg/26 mg είναι βιολετί-λευκά, οβάλ δισκία με τυπωμένο το «NVR» στη μία όψη και το «LZ» στην άλλη όψη. Οι κατα προσέγγιση διαστάσεις του δισκίου είναι 13,1 mm x 5,2 mm.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Neparvis 49 mg/51 mg είναι υποκίτρινα, οβάλ δισκία με τυπωμένο το «NVR» στη μία όψη και το «L1» στην άλλη όψη. Οι κατα προσέγγιση διαστάσεις του δισκίου είναι 13,1 mm x 5,2 mm.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Neparvis 97 mg/103 mg είναι ανοικτό ροζ, οβάλ δισκία με τυπωμένο το «NVR» στη μία όψη και το «L11» στην άλλη όψη. Οι κατα προσέγγιση διαστάσεις του δισκίου είναι 15,1 mm x 6,0 mm.

Τα δισκία διατίθενται σε PVC/PVDC/Aluminium συσκευασίες τύπου blister των 14, 20, 28 ή 56 δισκίων και σε πολυσυσκευασίες των 196 δισκίων (7 συσκευασίες των 28 δισκίων). Τα δισκία 49 mg/51 mg και 97 mg/103 mg διατίθενται επίσης σε πολυσυσκευασίες των 168 δισκίων (3 συσκευασίες των 56 δισκίων).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Τел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>