

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Neparvis 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película
Neparvis 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película
Neparvis 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Neparvis 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 24,3 mg de sacubitrilo y 25,7 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

Neparvis 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 48,6 mg de sacubitrilo y 51,4 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

Neparvis 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 97,2 mg de sacubitrilo y 102,8 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Neparvis 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, blanco violáceo, ovalados, biconvexos con los bordes biselados y sin ranura, con la inscripción “NVR” en una cara y “LZ” en la otra. Dimensiones aproximadas del comprimido 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, amarillo pálido, ovalados, biconvexos con los bordes biselados y sin ranura, con la inscripción “NVR” en una cara y “L1” en la otra. Dimensiones aproximadas del comprimido 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, rosa claro, ovalados, biconvexos con los bordes biselados y sin ranura, con la inscripción “NVR” en una cara y “L11” en la otra. Dimensiones aproximadas del comprimido 15,1 mm x 6,0 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Neparvis está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis inicial recomendada es un comprimido de 49 mg/51 mg dos veces al día, excepto en las situaciones descritas a continuación. La dosis se debe doblar a las 2-4 semanas hasta la dosis objetivo de un comprimido de 97 mg/103 mg dos veces al día, en función de la tolerabilidad del paciente (ver sección 5.1).

Si los pacientes experimentan problemas de tolerabilidad (presión arterial sistólica [PAS] ≤ 95 mmHg, hipotensión sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal) se recomienda un ajuste de los medicamentos concomitantes, reducción temporal de la dosis o interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

En el estudio PARADIGM-HF, Neparvis se administró de forma conjunta con otras terapias para la insuficiencia cardiaca, en reemplazo de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o de bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARA) (ver sección 5.1). La experiencia en pacientes que no estén tomando inhibidores de la ECA o ARA o tomando dosis bajas de estos medicamentos es limitada, por lo tanto en estos pacientes se recomienda una dosis inicial de 24 mg/26 mg dos veces al día y un aumento lento de dosis (doblando cada 3-4 semanas) (ver “Titration” en la sección 5.1).

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con niveles de potasio sérico $>5,4$ mmol/l o con PAS <100 mmHg (ver sección 4.4). Debe considerarse una dosis inicial de 24 mg/26 mg dos veces al día en pacientes con PAS ≥ 100 a 110 mmHg.

Neparvis no se debe administrar de forma conjunta con un inhibidor de la ECA o un ARA. Debido al riesgo potencial de angioedema cuando se usa de manera concomitante con un inhibidor de la ECA, no se debe iniciar durante al menos 36 horas después de la interrupción del tratamiento con un inhibidor de ECA (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5).

El valsartán que contiene Neparvis es más biodisponible que el valsartán presente en otras formulaciones comercializadas de comprimidos (ver sección 5.2).

Si se olvida una dosis de Neparvis, el paciente debe tomar la siguiente dosis a la hora establecida. No se recomienda dividir o triturar los comprimidos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La dosis debe estar en línea con la función renal del paciente de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (Índice de Filtración Glomerular Estimado [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m²). Debe considerarse una dosis inicial de 24 mg/26 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²). La experiencia clínica es muy limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) (ver sección 5.1) Neparvis se debe utilizar con precaución y se recomienda una dosis inicial de 24 mg/26 mg dos veces al día. No hay experiencia en pacientes con enfermedad renal en estadio final por lo que no se recomienda el uso de Neparvis.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis cuando se administra Neparvis a pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación Child-Pugh A). La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática moderada es limitada (clasificación Child-Pugh B) o con valores AST/ALT mayores a dos veces el límite superior. Neparvis se debe utilizar con precaución en estos pacientes y la dosis inicial recomendada es 24 mg/26 mg dos veces al día (ver secciones 4.4 y 5.2). Neparvis está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis (clasificación Child-Pugh C) (ver sección 4.3).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Neparvis en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Neparvis se puede administrar con o sin comida (ver sección 5.2). Los comprimidos se deben tragar con un vaso de agua.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Uso concomitante con inhibidores de la ECA (ver secciones 4.4 y 4.5). Neparvis no se debe administrar hasta 36 horas después de la interrupción del tratamiento con inhibidores de la ECA.
- Antecedentes conocidos de angioedema relacionado con el tratamiento previo con inhibidores de la ECA o ARA (ver sección 4.4).
- Angioedema hereditario o idiopático (ver sección 4.4).
- Uso concomitante de medicamentos que contienen aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis (ver sección 4.2).
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

- La combinación de sacubitrilo/valsartán con un inhibidor de la ECA está contraindicada debido al aumento del riesgo de angioedema (ver sección 4.3). Sacubitrilo/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis de un tratamiento con inhibidor de la ECA. Si el tratamiento con sacubitrilo/valsartán se interrumpe, no se debe iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.5).
- No se recomienda la combinación de sacubitrilo/valsartán junto con inhibidores directos de la renina como aliskireno (ver sección 4.5). La combinación de sacubitrilo/valsartán con medicamentos que contienen aliskireno está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o en pacientes con insuficiencia renal (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (ver las secciones 4.3 y 4.5).
- Neparvis contiene valsartán, y por ello no se debe administrar junto con otro medicamento que contenga un ARA (ver secciones 4.2 y 4.5).

Hipotensión

No se debe iniciar el tratamiento a menos que la PAS sea ≥ 100 mmHg. Los pacientes con PAS <100 mmHg no fueron estudiados (ver sección 5.1). Se han notificado casos de hipotensión sintomática en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán durante los ensayos clínicos (ver sección 4.8), especialmente en pacientes ≥ 65 años, pacientes con enfermedad renal y pacientes con baja PAS (<112 mmHg). Cuando se inicie el tratamiento o durante la fase de escalado de dosis con sacubitrilo/valsartán, la presión sanguínea se debe monitorizar en rutina. Si se produce hipotensión, se recomienda una reducción temporal de la dosis o la interrupción de sacubitrilo/valsartán (ver sección 4.2). Se debe considerar un ajuste de dosis de diuréticos, antihipertensivos concomitantes y el tratamiento de otras causas de la hipotensión (p. ej.: hipovolemia). Es más probable que ocurra hipotensión sintomática si el paciente tiene disminuido el volumen circulante, p. ej.: por tratamiento diurético, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Se debe corregir el sodio y/o el volumen circulante antes de iniciar el tratamiento con sacubitrilo/valsartán, sin embargo, estas acciones correctoras se deben valorar cuidadosamente frente al riesgo de sobrecarga de volumen.

Insuficiencia renal

La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca siempre debería incluir una evaluación de la función renal. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada tienen mayor riesgo de desarrollar hipotensión (ver sección 4.2). La experiencia clínica es muy limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR estimada <30 ml/min/1,73m²) estos pacientes podrían tener un riesgo mayor de hipotensión (ver sección 4.2). No hay experiencia en pacientes con enfermedad renal en estadio final y no se recomienda el uso de sacubitrilo/valsartán.

Empeoramiento de la función renal

El uso de sacubitrilo/valsartán se puede asociar a una disminución de la función renal. El riesgo se puede aumentar de manera adicional por la deshidratación o el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (ver sección 4.5). Se debe considerar la reducción gradual en pacientes que desarrollen una disminución significativa de la función renal.

Hiperpotasemia

No se debe iniciar el tratamiento si los niveles de potasio sérico son >5.4 mmol/l. El uso de sacubitrilo/valsartán se puede asociar con un aumento del riesgo de hiperpotasemia, aunque también se podría presentar hipopotasemia (ver sección 4.8). Se recomienda la monitorización de los niveles séricos de potasio, especialmente en pacientes con factores de riesgo como insuficiencia renal, diabetes mellitus o hipoaldosteronismo, o que toman dietas altas en potasio o en tratamiento con antagonistas de mineralocorticoides (ver sección 4.2). Si los pacientes experimentan hiperpotasemia clínicamente significativa, se recomienda un ajuste de los medicamentos concomitantes o la disminución temporal de la dosis o la interrupción. Si el nivel de potasio sérico es $>5,4$ mmol/l, se debe considerar la interrupción.

Angioedema

Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán (ver sección 4.8). Si se produce angioedema, sacubitrilo/valsartán se debe interrumpir inmediatamente y se debe instaurar un tratamiento y una monitorización apropiada hasta la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. No se debe volver a administrar. En los casos de angioedema en los que la hinchazón se limitaba a cara y labios, éste se resolvió sin tratamiento, aunque los antihistamínicos han sido útiles en el alivio de los síntomas.

El angioedema asociado con edema de laringe puede ser mortal. Cuando están involucradas la lengua, glotis o la laringe con probabilidad de causar obstrucción de la entrada de aire, se debe administrar rápidamente un tratamiento apropiado, p. ej.: solución de adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml), y/o las medidas necesarias para garantizar el flujo de entrada de aire.

No se han estudiado pacientes con antecedentes previos de angioedema. Dado que podrían tener un riesgo mayor de angioedema, se recomienda precaución si sacubitrilo/valsartán se utiliza en estos pacientes. Sacubitrilo/valsartán está contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior con inhibidores de la ECA o ARA o con angioedema hereditario o idiopático (ver sección 4.3).

Los pacientes de raza negra tienen una susceptibilidad mayor a desarrollar angioedema (ver sección 4.8).

Pacientes con estenosis renal arterial

Sacubitrilo/valsartán puede aumentar los niveles de urea en sangre y los de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal. Se requiere precaución en pacientes con estenosis renal arterial y se recomienda la monitorización de la función renal.

Pacientes con clasificación funcional NYHA IV

Se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento con sacubitrilo/valsartán en pacientes con clasificación funcional NYHA IV debido a la limitada experiencia clínica en estos pacientes.

Péptido natriurético de tipo B (BNP)

El BNP no es un biomarcador adecuado para la insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán debido a que es un sustrato de la neprilisina (ver sección 5.1).

Pacientes con insuficiencia hepática

La experiencia clínica es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación Child-Pugh B) o con valores AST/ALT más de dos veces mayores al límite superior del rango normal. En estos pacientes, podría aumentarse la exposición y no se ha establecido la seguridad. Se recomienda precaución cuando se utilice en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Sacubitrilo/valsartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis (clasificación Child-Pugh C) (ver sección 4.3).

Trastornos psiquiátricos

Se ha asociado el uso de sacubitrilo/valsartán con eventos psiquiátricos como alucinaciones, paranoia y trastornos del sueño en el contexto de eventos psicóticos. Debe considerarse la discontinuación de sacubitrilo/valsartán si un paciente experimenta tales eventos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones que resultan en contraindicaciones

Inhibidores de la ECA

El uso concomitante de sacubitrilo/valsartán con inhibidores de la ECA está contraindicado dado que la inhibición concomitante de neprilisina (NEP) y ECA puede aumentar el riesgo de angioedema. Sacubitrilo/valsartán no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis del tratamiento con inhibidores de la ECA. El tratamiento con inhibidores de la ECA no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver secciones 4.2 y 4.3).

Aliskireno

El uso concomitante de sacubitrilo/valsartán con medicamentos que contienen aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.3). No se recomienda la combinación de sacubitrilo/valsartán con inhibidores directos de la renina como el aliskireno (ver sección 4.4). La combinación de sacubitrilo/valsartán con aliskireno está potencialmente asociada con un aumento de la frecuencia de acontecimientos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo fallo renal agudo) (ver secciones 4.3 y 4.4).

Interacciones que resultan en la no recomendación de uso concomitante

Sacubitrilo/valsartán contiene valsartán y por lo tanto no se debe administrar junto con otro medicamento que contenga un ARA (ver sección 4.4).

Interacciones que requieren precaución

Sustratos de OATP1B1 y OATP1B3, p.ej.: estatinas

Los datos *in vitro* indican que sacubitrilo inhibe los transportadores de OATP1B1 y OATP1B3. Neparvis puede por lo tanto aumentar la exposición sistémica de sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 como las estatinas. La administración de sacubitrilo/valsartán aumentó la C_{máx} de atorvastatina y sus metabolitos en hasta dos veces y el AUC en hasta 1,3 veces. Se debe tener precaución cuando se administre sacubitrilo/valsartán junto con estatinas. No se observó ninguna interacción clínicamente relevante cuando se administró de forma conjunta simvastatina y Neparvis.

Inhibidores de la PDE5 incluyendo sildenafilo

La adición de una dosis única de sildenafilo a sacubitrilo/valsartán en estado estacionario en pacientes con hipertensión se asoció con una reducción significativamente mayor de la presión arterial comparado con la administración de sacubitrilo/valsartán solo. Por ello, se debe tener precaución cuando se inicie sildenafilo u otro inhibidor de la PDE-5 en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán.

Potasio

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (triamtereno, amilorida), antagonistas mineralocorticoides (p.ej.: espironolactona, eplerenona), suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros fármacos como la heparina), pueden dar lugar a aumentos del potasio sérico y aumentos de la creatinina sérica. Se recomienda la monitorización de potasio sérico si sacubitrilo/valsartán se administra junto con estos agentes (ver sección 4.4).

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)

El uso concomitante de sacubitrilo/valsartán y AINEs en pacientes de edad avanzada, pacientes con el volumen circulante disminuido (incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos) o pacientes con la función renal comprometida, puede producir un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal. Por ello, se recomienda la monitorización de la función renal cuando se inicie o se modifique el tratamiento con sacubitrilo/valsartán en pacientes que tomen AINEs de manera concomitante (ver sección 4.4).

Litio

Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo sacubitrilo/valsartán. Por ello, no se recomienda esta combinación. Si es necesaria la combinación, se recomienda una estrecha monitorización de los niveles séricos de litio. Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad del litio puede aumentar aún más.

Furosemida

La administración concomitante de sacubitrilo/valsartán y furosemida no tuvo efecto en la farmacocinética de sacubitrilo/valsartán pero redujo la C_{max} y la AUC de furosemida en un 50% y en un 28%, respectivamente. Mientras que no hubo cambios relevantes en el volumen urinario, la excreción urinaria de sodio se redujo en las 4 horas y 24 horas después de la co-administración. La dosis media diaria de furosemida no se modificó desde los niveles basales hasta la finalización del ensayo PARADIGM-HF en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán.

Nitratos, p.ej.: nitroglicerina

No hubo interacciones entre sacubitrilo/valsartán y la nitroglicerina intravenosa en relación a la reducción de la presión sanguínea. La administración concomitante de nitroglicerina y sacubitrilo/valsartán se asoció con una diferencia de tratamiento de 5 bpm en el ritmo cardiaco comparado con la administración de solo nitroglicerina. Puede ocurrir un efecto similar en la frecuencia cardiaca cuando sacubitrilo/valsartán se co-administra con nitratos vía sublingual, oral o mediante parches transdérmicos. En general, no se requiere ajuste de dosis.

OATP y MRP2 transportadores

Los metabolitos activos de sacubitrilo (LBQ657) y valsartán son sustratos de OATP1B1, OATP1B3, OAT1 y OAT3; Valsartán es también un sustrato de MRP2. Por lo tanto, la administración de sacubitrilo/valsartán junto con inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (p. ej.: rifampicina, ciclosporina), OAT1 (e.g. tenofovir, cidofovir) o de MRP2 (p. ej.: ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica de LBQ657 o de valsartán. Se debe tener especial precaución cuando se inicie o se finalice el tratamiento concomitante con dichos medicamentos.

Metformina

La administración concomitante de sacubitrilo/valsartán y metformina redujo tanto la C_{max} como la AUC de metformina en un 23%. No se conoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con sacubitrilo/valsartán en pacientes que estén tomando metformina, se debe evaluar el estado clínico del paciente.

Interacciones no significativas

No se observaron interacciones clínicamente significativas cuando se administró sacubitrilo/valsartán junto con digoxina, warfarina, hidroclortiazida, amlodipino, omeprazol, carvedilol o combinaciones de levonorgestrel/etinilestradiol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de sacubitrilo/valsartán durante el primer trimestre de embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3).

Valsartán

La evidencia epidemiológica en relación al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no es concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Dado que no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con ARAs, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que se considere esencial la continuación de la terapia con ARA, a las pacientes que planifiquen un embarazo se les debe cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se conozca el embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ARAs y, si es necesario, se debe iniciar un tratamiento alternativo. Se sabe que la exposición al tratamiento con ARAs durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

En el caso de que la exposición a ARAs haya tenido lugar a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda la revisión por ultrasonidos de la función renal y craneal. Los bebés cuyas madres han tomado ARAs se deben observar atentamente para detectar hipotensión (ver sección 4.3).

Sacubitrilo

No hay datos de la utilización de sacubitrilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Sacubitrilo/valsartán

No hay datos de la utilización de sacubitrilo/valsartán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con sacubitrilo/valsartán han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Lactancia

Se desconoce si sacubitrilo/valsartán se excreta en la leche materna. Los componentes de Neparvis, sacubitrilo y valsartán, se excretaron en la leche de ratas lactantes (ver sección 5.3). Debido al potencial riesgo de reacciones adversas en recién nacidos/niños lactantes, no se recomienda durante la lactancia. Se debe decidir si abstenerse de la lactancia o interrumpir Neparvis durante la lactancia, teniendo en cuenta la importancia de sacubitrilo/valsartán para la madre.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de sacubitrilo/valsartán en la fertilidad humana. No se han demostrado problemas de fertilidad en los ensayos con ratas macho y hembra (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de sacubitrilo/valsartán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Al conducir o utilizar máquinas se debe tener en cuenta que ocasionalmente puede producir mareo o fatiga.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con sacubitrilo/valsartán fueron hipotensión (17,6%), hiperpotasemia (11,6%) e insuficiencia renal (10,1%) (ver sección 4.4). Se notificó angioedema en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán (0,5%) (ver descripción de reacciones adversas seleccionadas).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo al Sistema de Clasificación de Órganos y por intervalos de frecuencia con las más frecuentes en primer lugar utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Lista de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Terminología	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia*	Muy frecuentes
	Hipopotasemia	Frecuentes
	Hipoglucemia	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuentes
	Cefalea	Frecuentes
	Síncope	Frecuentes
	Mareo postural	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Frecuentes
Trastornos vasculares	Hipotensión*	Muy frecuentes
	Hipotensión ortostática	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuentes
	Náusea	Frecuentes
	Gastritis	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Poco frecuentes
	Rash	Poco frecuentes
	Angioedema*	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal*	Muy frecuentes
	Fallo renal (fallo renal, fallo renal agudo)	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Frecuentes
	Astenia	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Alucinaciones**	Raras
	Trastornos del sueño	Raras
	Paranoia	Muy raras

*Ver descripción de reacciones adversas seleccionadas.

**Incluyendo alucinaciones auditivas y visuales

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Angioedema

Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán. En PARADIGM-HF, se notificó angioedema en un 0,5% de los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán, comparado con un 0,2% de los pacientes tratados con enalapril. Se observó una mayor incidencia de angioedema en pacientes negros tratados con sacubitrilo/valsartán (2,4%) y enalapril (0,5%) (ver sección 4.4).

Hiperpotasemia y potasio sérico

En PARADIGM-HF, se notificaron hiperpotasemia y concentraciones de potasio sérico $>5,4$ mmol/l en 11,6% y 19,7% de los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán y 14,0% y 21,1% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente.

Presión arterial

En PARADIGM-HF, se notificaron hipotensión y baja presión arterial sistólica clínicamente relevante (<90 mmHg y disminuida desde los niveles basales de >20 mmHg) en un 17,6% y 4,76% de los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán comparado con un 11,9% y 2,67% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente.

Insuficiencia renal

En PARADIGM-HF, se notificó insuficiencia renal en un 10,1% de los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán y en un 11,5% de los pacientes tratados con enalapril.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Los datos disponibles respecto a la sobredosis en humanos son escasos. Se estudió en voluntarios sanos una dosis única de Neparvis 583 mg de sacubitrilo/617 mg de valsartán y dosis múltiples de 437 mg sacubitrilo/463 mg valsartán (14 días) y fueron bien toleradas.

El síntoma más común de sobredosis es la hipotensión debido al efecto de disminución de la presión arterial de sacubitrilo/valsartán. Se debe instaurar tratamiento sintomático.

Este medicamento es poco probable que se elimine mediante hemodiálisis debido a la alta unión a proteínas (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; Bloqueantes del receptor de la angiotensina II (BRA), otras combinaciones, código ATC: C09DX04

Mecanismo de acción

Sacubitrilo/valsartán presenta el mecanismo de acción de un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina mediante la inhibición simultánea de la neprilisina (endopeptidasa neutra; NEP) a través de LBQ657, metabolito activo de sacubitrilo, y mediante el antagonismo del receptor de la angiotensina II tipo-1 (AT1) a través de valsartán. Los beneficios cardiovasculares complementarios de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca se atribuyen al aumento por LBQ657 de los péptidos degradados por la neprilisina, como los péptidos natriuréticos (PN), y la inhibición simultánea de los efectos de la angiotensina II por el valsartán. Los PN ejercen su acción mediante la activación los receptores presentes en las membranas celulares que están acoplados a una guanilil-ciclasa, dando por resultado un aumento de las concentraciones del segundo mensajero, monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) que podría resultar en vasodilatación, natriuresis y diuresis, el aumento de la tasa de filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal, la inhibición de la liberación de renina y de aldosterona, la reducción de la actividad simpática, y efectos anti-hipertroóficos y anti-fibróticos.

Valsartán inhibe los efectos perjudiciales de la de la angiotensina II sobre los sistemas cardiovascular y renal mediante el bloqueo selectivo del receptor AT1, además de inhibir la liberación de aldosterona dependiente de angiotensina II. Esto previene la activación sostenida del sistema renina-angiotensina-aldosterona que resultaría en vasoconstricción, retención de sodio renal y de fluidos, activación del crecimiento celular y proliferación, y el consiguiente remodelado cardiovascular maladaptativo.

Efectos farmacodinámicos

Se evaluaron los efectos farmacodinámicos de sacubitrilo/valsartán tras la administración de dosis únicas y repetidas en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia cardíaca, y éstos son consistentes con la inhibición simultánea de neprilisina y el bloqueo del SRAA. En un ensayo controlado de 7 días con valsartán en pacientes con fracción de eyección reducida (ICFER), la administración de sacubitrilo/valsartán dio lugar a un aumento inicial de la natriuresis, aumentó la concentración de GMPc en orina, redujo los niveles plasmáticos del fragmento de la región media del propéptido natriurético auricular (MR-proANP) y el fragmento aminoterminal del propéptido natriurético auricular de tipo B (NT-proBNP) comparado con valsartán. En un ensayo de 21 días con pacientes con ICFER, sacubitrilo/valsartán aumentó significativamente el PNA y el GMPc en orina y el GMPc en plasma y redujo el NT-proBNP en plasma, aldosterona y endotelina-1 comparado con la situación basal. También se bloqueó el receptor AT1 como se evidencia en el aumento de la actividad de la renina plasmática y las concentraciones plasmáticas de renina. En el ensayo PARADIGM-HF, sacubitrilo/valsartán redujo el nivel plasmático de NT-proBNP y aumentó el nivel plasmático de BNP y el de GMPc en orina comparado con enalapril. El BNP no es un biomarcador adecuado para la insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán debido a que el BNP es un sustrato de la neprilisina (ver sección 4.4). NT-proBNP no es un sustrato de la neprilisina y por ello es un biomarcador más adecuado.

En un exhaustivo ensayo clínico QTc en voluntarios sanos hombres, dosis únicas de sacubitrilo/valsartán 194 mg de sacubitrilo/206 mg de valsartán y 583 mg de sacubitrilo/617 mg de valsartán no tuvieron efectos en la repolarización cardíaca.

Neprilisina es una de las múltiples enzimas involucradas en el aclaramiento β -amiloide (β A) del cerebro y del líquido cefalorraquídeo (LCR). La administración de sacubitrilo/valsartán 194 mg de sacubitrilo/206 mg de valsartán una vez al día durante 2 semanas a voluntarios sanos se asoció con un aumento en el LCR de β A1-38 comparado con placebo; no hubo cambios en las concentraciones de β A1-40 LCR y 1-42. La relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce (ver sección 5.3).

Eficacia clínica y seguridad

Las dosis de 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg y 97 mg/103 mg se refirieron en algunas publicaciones como 50, 100 o 200 mg, respectivamente.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF fue un ensayo pivotal de Fase 3, multinacional, aleatorizado, doble ciego de 8.442 pacientes en el que se comparó sacubitrilo/valsartán con enalapril, ambos administrados a pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica, clasificación II-IV de NYHA y fracción de eyección reducida (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [LVEF] $\leq 40\%$ modificada posteriormente a $\leq 35\%$) adicionalmente a otro tratamiento para la insuficiencia cardíaca. La variable principal fue la muerte cardiovascular (CV) o la hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC). En la fase de cribado se excluyeron pacientes con PAS < 100 mmHg, insuficiencia renal grave (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) e insuficiencia hepática grave por lo que no han sido estudiados de manera prospectiva.

Previo a la participación en el ensayo, se trató adecuadamente a los pacientes con el tratamiento standard que incluyó inhibidores de la ECA/ARA ($> 99\%$), beta bloqueantes (94%), antagonistas mineralocorticoides (58%) y diuréticos (82%). La duración media del seguimiento fue de 27 meses y se trató a los pacientes hasta durante 4,3 años.

Se pidió a los pacientes que interrumpieran el tratamiento con inhibidores de la ECA o ARA y que entraran en un periodo secuencial de preinclusión monoenmascarado durante el cual recibieron tratamiento con enalapril 10 mg dos veces al día, seguido de un tratamiento ciego sencillo con sacubitrilo/valsartán 100 mg dos veces al día, aumentando hasta 200 mg dos veces al día (ver sección 4.8 para la discontinuación durante este periodo). En ese momento fueron aleatorizados a un periodo doble ciego del ensayo durante el cual recibieron sacubitrilo/valsartán 200 mg o enalapril 10 mg dos veces al día [sacubitrilo/valsartán (n=4.209); enalapril (n=4.233)].

La edad media de la población del ensayo fue de 64 años y un 19% tenían 75 años o más. En el momento de la aleatorización, el 70% de los pacientes tenían insuficiencia cardíaca de grado II de la NYHA 24% de grado III y 0,7% de grado IV. La media de la FEVI fue el 29% y hubo 963 (11,4%) pacientes con una FEVI basal $> 35\%$ y $\leq 40\%$.

En el grupo sacubitrilo/valsartán, un 76% de los pacientes se mantuvieron en la dosis objetivo de 200 mg dos veces al día al final del ensayo (dosis media diaria de 375 mg). En el grupo enalapril, un 75% de los pacientes se mantuvo en la dosis objetivo de 10 mg dos veces al día al final del ensayo (dosis media diaria de 18,9 mg).

Sacubitrilo/valsartán fue superior frente a enalapril, reduciendo el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca a un 21,8% comparado con un 26,5% de los pacientes tratado con enalapril. La reducción absoluta del riesgo fue de un 4,7% para la combinación de muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca, 3,1% para la muerte CV únicamente, y 2,8% para la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca únicamente. La reducción relativa del riesgo fue de un 20% frente a enalapril (ver Tabla 2). Este efecto se observó al inicio y se mantuvo a lo largo de la duración del ensayo (ver Figura 1). Ambos componentes contribuyeron a la reducción del riesgo. La muerte súbita representó un 45% de muertes cardiovasculares y se redujo en un 20% en los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán comparado con los pacientes tratados con enalapril (HR 0,80, p=0,0082). Los fallos de bomba representaron un 26% de las muertes cardiovasculares y se redujeron un 21% en los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán comparado con los pacientes tratados con enalapril (HR 0,79, p=0,0338).

Esta reducción del riesgo se observó de manera consistente en los subgrupos incluyendo: sexo, edad, raza, geografía, clasificación NYHA (II/III), fracción de eyección, función renal, antecedentes de diabetes o hipertensión, tratamiento previo para la insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular.

Sacubitrilo/valsartán mejoró la supervivencia con una reducción significativa en la mortalidad de un 2,8% (sacubitrilo/valsartán, 17%, enalapril 19,8%). La reducción relativa del riesgo fue del 16% comparado con enalapril (ver Tabla 2).

Tabla 2 Efecto del tratamiento en la variable principal, sus componentes y mortalidad por todas las causas durante un seguimiento medio de 27 meses

	Sacubitrilo/v alsartán N=4.187 [#] n (%)	Enalapril N=4.212 [#] n (%)	Cociente de riesgos instantáneos (HR) (IC del 95%)	Reducción relativa del riesgo	Valor p ^{***}
Variable principal de valoración compuesta: muerte por causas CV y hospitalización por IC*	914 (21,83)	1.117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Componentes individuales de la variable principal de valoración compuesta					
Muerte por causas CV**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Primera hospitalización por IC	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Variable de valoración secundaria					
Mortalidad por todas las causas	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

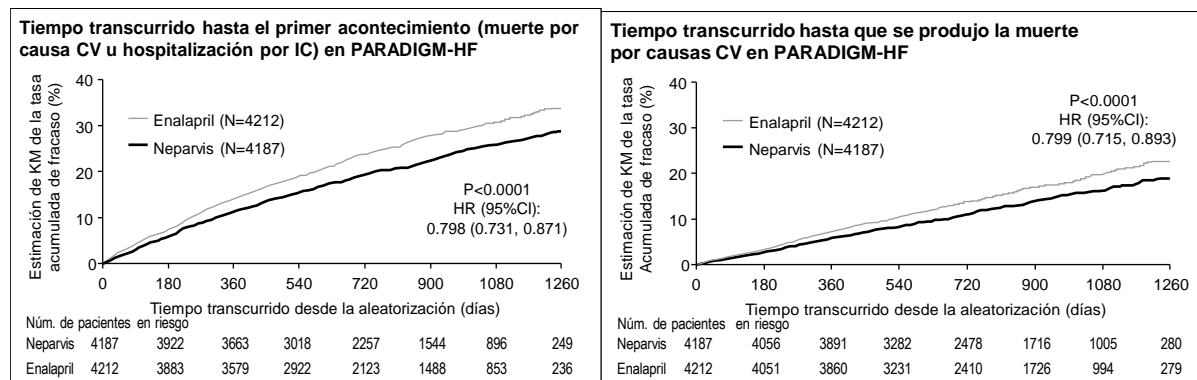
*La variable principal se definió como el tiempo hasta el primer acontecimiento de muerte CV u hospitalización por IC.

**La muerte por causas CV incluye todos los pacientes que fallecieron hasta la fecha de corte independientemente de que hubiera hospitalización previa.

***Valor p en la prueba unilateral.

[#] Grupo completo de análisis.

Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier correspondientes a la variable principal de valoración compuesta y a su componente de muerte por causas CV



TITRATION

TITRATION fue un estudio de seguridad y tolerabilidad de 12 semanas en 538 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (clasificación II-IV de NYHA) y disfunción sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 35\%$) o bien no tratados con inhibidores de la ECA ni con ARA o bien tratados con dosis variables de inhibidores de la ECA o de ARA antes de la entrada en el estudio. Los pacientes recibieron una dosis inicial de sacubitrilo/valsartán 50 mg dos veces al día y se les aumentó la dosis a 100 mg dos veces al día y posteriormente a la dosis objetivo de 200 mg dos veces al día en un plazo de 3 o 6 semanas.

Fueron capaces de completar o mantener sacubitrilo/valsartán 200 mg más pacientes no tratados con inhibidores de la ECA ni con ARA o en tratamiento a dosis bajas (equivalente a <10 mg enalapril/día) cuando se aumentó la dosis durante 6 semanas (84.8%) que cuando se aumentó durante 3 semanas (73,6%). En total, 76% de los pacientes completaron y mantuvieron la dosis objetivo de sacubitrilo/valsartán 200 mg dos veces al día sin ninguna interrupción o reducción de dosis durante 12 semanas.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con sacubitrilo/valsartán en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El valsartán que contiene sacubitrilo/valsartán es más biodisponible que el valsartán en otras formulaciones en comprimidos; 26 mg, 51 mg, y 103 mg de valsartán en sacubitrilo/valsartán es equivalente a 40 mg, 80 mg y 160 mg de valsartán en otras formulaciones en comprimidos, respectivamente.

Absorción

Tras la administración oral, sacubitrilo/valsartán se disocia en valsartán y en el profármaco sacubitrilo. Sacubitrilo posteriormente se metaboliza al metabolito activo LBQ657. Éstos alcanzan las concentraciones plasmáticas pico a las 2 horas, 1 hora, y 2 horas, respectivamente. La biodisponibilidad oral absoluta de sacubitrilo y valsartán se estima que es más de 60% y 23%, respectivamente.

Tras dos dosis diarias de sacubitrilo/valsartán, los niveles en estado estacionario de sacubitrilo, LBQ657 y valsartán se alcanzan en tres días. En el estado estacionario, sacubitrilo y valsartán no se acumulan significativamente, mientras que LBQ657 se acumula 1,6 veces. La administración con alimentos no tiene un impacto clínico significativo en la exposición sistémica de sacubitrilo, LBQ657 y valsartán. Sacubitrilo/valsartán se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución

Sacubitrilo, LBQ657 y valsartán muestran un alto grado de unión a proteínas plasmáticas (94-97%). De acuerdo a la comparación entre las concentraciones plasmáticas y las del LCR, LBQ657 atraviesa la barrera hematoencefálica en grado limitado (0,28%). El volumen de distribución aparente medio de valsartán y sacubitrilo fue de entre 75 litros y 103 litros, respectivamente.

Biotransformación

Por la acción de carboxilesterasas 1b y 1c, sacubitrilo se biotransforma rápidamente en LBQ657, que posteriormente no se metaboliza en una proporción significativa. Valsartán se metaboliza mínimamente, solo alrededor de un 20% de la dosis se transforma en metabolitos. Se ha identificado en plasma un hidroximetabolito de valsartán a concentraciones bajas (<10%).

Debido a que el metabolismo de sacubitrilo y valsartán mediado por la enzima CYP450 es mínimo, la administración junto con medicamentos que afectan a las enzimas del CYP450 no se espera que tenga un impacto en la farmacocinética.

Los estudios *in vitro* de metabolismo indican que el potencial de interacción medicamentosa por CYP450 es bajo dado que el metabolismo de sacubitrilo/valsartán por las enzimas CYP450 es bajo. Sacubitrilo/valsartán no induce ni inhibe las enzimas del CYP450.

Eliminación

Tras la administración oral, un 52-68% de sacubitrilo (principalmente como LBQ657) y ~13% de valsartán y sus metabolitos se excretan en orina; 37-48% de sacubitrilo (principalmente como LBQ657) y 86% de valsartán y sus metabolitos se excretan en heces.

Sacubitrilo, LBQ657 y valsartán se eliminan en plasma con una semivida de eliminación ($T_{1/2}$) media de aproximadamente 1,43 horas, 11,48 horas y 9,90 horas, respectivamente.

Linealidad/no-linealidad

La farmacocinética de sacubitrilo, LBQ657 y valsartán fue aproximadamente lineal en un rango de dosis de sacubitrilo/valsartán de 24 mg de sacubitrilo/26 mg de valsartán a 97 mg de sacubitrilo/103 mg de valsartán.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La exposición de LBQ657 y valsartán aumenta en los pacientes de más de 65 años de edad en un 42% y 30%, respectivamente, comparado con personas más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia renal

Se observó una correlación entre la función renal y la exposición sistémica de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. La exposición de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y grave ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) fue 1,4 veces y 2,2 veces superior comparada con pacientes con insuficiencia renal leve ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), el mayor grupo de pacientes reclutados en PARADIGM-HF). La exposición de valsartán fue similar en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave comparada con pacientes con insuficiencia renal leve. No se han llevado a cabo ensayos en pacientes en diálisis. Sin embargo, LBQ657 y valsartán se unen en alto grado a proteínas plasmáticas y por ello es improbable que se elimine de manera efectiva con diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la exposición a sacubitrilo aumentó en 1,5 y 3,4 veces, LBQ657 aumentó en 1,5 y 1,9 veces y valsartán aumentó en 1,2 y 2,1 veces, respectivamente, comparado con individuos sanos. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, las exposiciones a concentraciones libres de LBQ657 aumentaron en 1,47 y 3,08 veces respectivamente, y las exposiciones a concentraciones libres de valsartán aumentaron en 1,09 y 2,20 veces respectivamente, comparado con individuos sanos. Sacubitrilo/valsartán no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis (ver secciones 4.3 y 4.4).

Efecto del sexo

La farmacocinética de sacubitrilo/valsartán (sacubitrilo, LBQ657 y valsartán) es similar entre hombres y mujeres.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos (incluyendo estudios con los componentes sacubitrilo y valsartán y/o sacubitrilo/valsartán) no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Fertilidad, reproducción y desarrollo

El tratamiento con sacubitrilo/valsartán durante la organogénesis produjo un aumento de la letalidad embrionofetal en ratas a dosis ≥ 49 mg de sacubitrilo/51 mg de valsartán/kg/día ($\leq 0,72$ veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) según el AUC) y en conejos a dosis $\geq 4,9$ mg de sacubitrilo/5,1 mg de valsartán/kg/día (2 veces y 0,03 veces la DMRH según el AUC del valsartán y el LBQ657, respectivamente). Es teratogénico de acuerdo a la baja incidencia de hidrocefalia fetal, asociada con dosis tóxicas maternas que se observaron en conejos a dosis de sacubitrilo/valsartán de $\geq 4,9$ mg de sacubitrilo/5,1 mg de valsartán/kg/día. Se observaron anomalías cardiovasculares (principalmente cardiomegalia) en fetos de conejos a dosis maternas no tóxicas (1,46 mg sacubitrilo/1,54 mg valsartán/kg/día). Se observó un ligero aumento de las variaciones en los esqueletos fetales (esternabra deformada, osificación bilateral de esternabra) en conejos a una dosis de sacubitrilo/valsartán de 4,9 mg sacubitrilo/5,1 mg valsartán/kg/día. Los efectos adversos embrionofetales de sacubitrilo/valsartán se atribuyen a la actividad de los receptores antagonistas de la angiotensina (ver sección 4.6).

El tratamiento con sacubitrilo durante la organogénesis resultó en letalidad embrionofetal y toxicidad embrionofetal (disminución del peso corporal fetal y malformaciones en el esqueleto) en ratones a dosis asociadas con toxicidad materna (500 mg/kg/día; 5,7 veces la dosis máxima recomendada en humanos DMRH en base al AUC de LBQ657). Se observó un ligero aumento generalizado en la osificación a dosis > 50 mg/kg/día. No se observó evidencia de toxicidad embrionofetal o teratogenicidad en ratas tratadas con sacubitrilo. El nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) embrionofetal de sacubitrilo fue de al menos 750 mg/kg/día en ratas y 200 mg/kg/día en conejos (2,2 veces la DMRH en base del AUC de LBQ657).

Los estudios de desarrollo pre y postnatal en ratas llevados a cabo con sacubitrilo a altas dosis de hasta 750 mg/kg/día (2,2 veces la DMRH según el AUC) y valsartán a dosis de hasta 600 mg/kg/día (0,86 veces la DMRH según el AUC) indican que el tratamiento con sacubitrilo/valsartán durante la organogénesis, gestación y lactancia puede afectar al desarrollo y a la supervivencia de las crías.

Otros resultados preclínicos

Sacubitrilo/valsartán

Se evaluaron los efectos de sacubitrilo/valsartán sobre las concentraciones de β -amiloide en LCR y tejido cerebral en monos cinomolgus jóvenes (2-4 años) tratados con sacubitrilo/valsartán (24 mg de sacubitrilo/26 mg de valsartán/kg/día) durante dos semanas. En este estudio el aclaramiento de β A en LCR de monos cinomolgus se redujo, aumentando los niveles de β A1-40, 1-42 y 1-38 en LCR; no hubo aumento correspondiente en los niveles de β A en el cerebro. En un ensayo de dos semanas en voluntarios sanos no se observaron aumentos en LCR de β A1-40 y 1-42 (ver sección 5.1). Además, en un ensayo toxicológico en monos cinomolgus tratados con sacubitrilo/valsartán a 146 mg de sacubitrilo/154 mg de valsartán/kg/día durante 39 semanas, no hubo evidencia de placas amiloides en el cerebro. El contenido de amiloide sin embargo no se midió cuantitativamente en este estudio.

Sacubitril

En ratas jóvenes tratadas con sacubitrilo (7 a 70 días de vida), hubo una reducción en el desarrollo de la masa ósea relacionada con la edad y en la elongación ósea. Un estudio en ratas adultas mostró solo un efecto mínimo transitorio de la inhibición de la densidad mineral ósea pero no en otros parámetros relevantes para el crecimiento óseo, sugiriendo no efectos relevantes de sacubitrilo en huesos en la población de pacientes adultos en condiciones normales. Sin embargo, no se puede descartar una interferencia moderada transitoria de sacubitrilo con la fase temprana de curación de fractura en adultos.

Valsartan

En ratas jóvenes tratadas con valsartán (7 a 70 días de vida), dosis bajas de 1 mg/kg/día produjeron cambios renales persistentes irreversibles consistentes en nefropatía tubular (a veces acompañada de necrosis tubular epitelial) y dilatación pélvica. Estos cambios renales representan un efecto farmacológico exagerado esperado de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II; tales efectos se observan si las ratas se tratan durante los 13 primeros días de vida. Este periodo coincide con 36 semanas de gestación en humanos, que se podría ocasionalmente ampliar hasta las 44 semanas tras la concepción en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución
Crospovidona, tipo A
Estearato de magnesio
Talco
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento

Neparvis 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película

Hipromelosa, sustituida tipo 2910 (3 mPa·s)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (4000)
Talco
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

Neparvis 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película

Hipromelosa, sustituida tipo 2910 (3 mPa·s)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (4000)
Talco
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Neparvis 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película

Hipromelosa, sustituida tipo 2910 (3 mPa·s)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (4000)
Talco
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster PVC/PVDC.

Neparvis 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película

Tamaño de envase: 14, 20, 28 o 56 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples que contienen 196 (7 envases de 28) comprimidos recubiertos con película.

Neparvis 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película

Tamaño de envase: 14, 20, 28 o 56 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples que contienen 168 (3 envases de 56) o 196 (7 envases de 28) comprimidos recubiertos con película.

Neparvis 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película

Tamaño de envase: 14, 20, 28 o 56 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples que contienen 168 (3 envases de 56) o 196 (7 envases de 28) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Neparvis 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/16/1103/001
EU/1/16/1103/008-010
EU/1/15/1103/017

Neparvis 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película

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

Neparvis 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/mayo/2016

Fecha de la última renovación: 11/febrero/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
 - Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Condiciones para la autorización de comercialización	Fecha límite
El TAC debe asegurarse de que se revisan los procesos de fabricación de los principios activos utilizados en sus medicamentos en cuanto al posible riesgo de formación de N-nitrosaminas y de que se modifican en la medida necesaria para minimizar todo lo posible la contaminación por nitrosaminas.	En los 2 años siguientes a la decisión de la Comisión
<u>N-nitrosodimetilamina (NDMA)</u> Después del periodo de transición de 2 años, debe aplicarse un límite máximo de 0,03 ppm para la NDMA.	En los 2 años siguientes a la decisión de la Comisión

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Neparvis 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 24 mg/26 mg contiene 24,3 mg de sacubitrilo y 25,7 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

14 comprimidos recubiertos con película

20 comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película

56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1103/001	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1103/008	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1103/009	20 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1103/010	56 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Neparvis 24 mg/26 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYENDO BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Neparvis 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 24 mg/26 mg contiene 24,3 mg de sacubitrilo y 25,7 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Envase múltiple: 196 (7 envases of 28) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1103/017

196 comprimidos recubiertos con película (7 envases de 28)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Neparvis 24 mg/26 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA EL ENVASE INTERMEDIO DE UN ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Neparvis 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 24 mg/26 mg contiene 24,3 mg de sacubitrilo y 25,7 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película.

28 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1103/017

196 comprimidos recubiertos con película (7 envases de 28)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Neparvis 24 mg/26 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Neparvis 24 mg/26 mg comprimidos
sacubitrilo/valsartán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Neparvis 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 49 mg/51 mg contiene 48,6 mg de sacubitrilo y 51,4 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

14 comprimidos recubiertos con película

20 comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película

56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1103/002	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1103/003	56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1103/011	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1103/012	20 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Neparvis 49 mg/51 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYENDO BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Neparvis 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 49 mg/51 mg contiene 48,6 mg de sacubitrilo y 51,4 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Envase múltiple: 168 (3 envases de 56) comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple: 196 (7 envases of 28) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1103/004
EU/1/16/1103/013

168 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 56)
196 comprimidos recubiertos con película (7 envases de 28)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Neparvis 49 mg/51 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA EL ENVASE INTERMEDIO DE UN ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Neparvis 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 49 mg/51 mg contiene 48,6 mg de sacubitrilo y 51,4 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película.

28 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

56 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1103/004
EU/1/16/1103/013

168 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 56
196 comprimidos recubiertos con película (7 envases de 28)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Neparvis 49 mg/51 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Neparvis 49 mg/51 mg comprimidos
sacubitrilo/valsartán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Neparvis 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 97 mg/103 mg contiene 97,2 mg de sacubitrilo y 102,8 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

14 comprimidos recubiertos con película

20 comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película

56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1103/005	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1103/006	56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1103/014	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1103/015	20 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Neparvis 97 mg/103 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYENDO BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Neparvis 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 97 mg/103 mg contiene 97,2 mg de sacubitrilo y 102,8 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Envase múltiple: 168 (3 envases de 56) comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple: 196 (7 envases de 28) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

168 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 56)
196 comprimidos recubiertos con película (7 envases de 28)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Neparvis 97 mg/103 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA EL ENVASE INTERMEDIO DE UN ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Neparvis 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 97 mg/103 mg contiene 97,2 mg de sacubitrilo y 102,8 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película.

28 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

56 comprimidos recubiertos con película. Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

168 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 56)
196 comprimidos recubiertos con película (7 envases de 28)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Neparvis 97 mg/103 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Neparvis 97 mg/103 mg comprimidos
sacubitrilo/valsartán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Neparvis 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película
Neparvis 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película
Neparvis 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película
sacubitrilo/valsartán

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Neparvis y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Neparvis
3. Cómo tomar Neparvis
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Neparvis
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Neparvis y para qué se utiliza

Neparvis es un medicamento que contiene un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina. Aporta dos principios activos, sacubitrilo y valsartán.

Neparvis se utiliza para el tratamiento de un tipo de insuficiencia cardíaca en adultos.

Este tipo de insuficiencia cardíaca ocurre cuando el corazón es débil y no puede bombear suficiente sangre a los pulmones y al resto del cuerpo. Los síntomas más comunes de la insuficiencia cardíaca son dificultad para respirar, fatiga, cansancio e hinchazón de tobillos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Neparvis

No tome Neparvis

- si es alérgico a sacubitrilo, valsartán o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está tomando otro tipo de medicamento llamado inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril o ramipril). Los inhibidores de la ECA se utilizan para tratar la presión arterial alta o la insuficiencia cardíaca. Si ha estado tomando inhibidores de la ECA, espere 36 horas después de haber tomado la última dosis antes de empezar a tomar Neparvis (ver “Otros medicamentos y Neparvis”).
- si alguna vez usted o algún miembro de su familia ha tenido una reacción llamada angioedema (hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, dificultades para respirar) cuando ha tomado un inhibidor de la ECA o antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) (como valsartán, telmisartán o irbesartán).
- si tiene diabetes o daño en la función renal y está siendo tratado con un medicamento para bajar la presión sanguínea que contiene aliskireno (ver “Otros medicamentos y Neparvis”).
- si tiene enfermedad hepática severa.
- si está embarazada de más de 3 meses (es mejor evitar este medicamento en el embarazo temprano, ver “Embarazo y lactancia”).

Si está en uno de estos casos, no tome Neparvis y hable con su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar o cuando esté tomando Neparvis:

- si está siendo tratado con un antagonista del receptor de angiotensina (ARA) o aliskireno (ver “No tome Neparvis”).
- si alguna vez ha tenido angioedema (ver “No tome Neparvis” y sección 4 “Posibles efectos adversos”).
- si tiene la presión sanguínea baja o está tomando cualquier otro medicamento que reduce su presión sanguínea (por ejemplo, un diurético) o tiene vómitos o diarrea, especialmente si es mayor de 65 años, o si tiene enfermedad hepática y presión arterial baja.
- si tiene enfermedad grave del riñón.
- si tiene deshidratación
- si las arterias de su riñón se han estrechado.
- si tiene enfermedad renal.
- si experimenta alucinaciones, paranoia o cambios en los patrones de sueño.

Si está en uno de estos casos, hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Neparvis.

Su médico podría comprobar la cantidad de potasio en su sangre a intervalos regulares durante el tratamiento con Neparvis.

Niños y adolescentes

No de este medicamento a niños (menores de 18 años). Esto es debido a que no se ha estudiado en este grupo de edad.

Toma de Neparvis con otros medicamentos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Podría ser necesario cambiar de dosis, tomar otras precauciones o incluso dejar de tomar uno de los medicamentos. Esto es especialmente importante para los siguientes medicamentos:

- inhibidores de la ECA. No tome Neparvis con inhibidores de la ECA. Si ha estado tomando un inhibidor de la ECA, espere 36 horas antes de tomar la última dosis del inhibidor de la ECA antes de empezar a tomar Neparvis (ver “No tome Neparvis”). Si deja de tomar Neparvis, espere 36 horas después de tomar su última dosis de Neparvis antes de empezar a tomar un inhibidor de la ECA.
- otros medicamentos utilizados para tratar la insuficiencia cardíaca o para bajar la presión sanguínea, como los antagonistas del receptor de angiotensina o aliskireno.
- algunos medicamentos conocidos como estatinas que se utilizan para bajar los niveles altos de colesterol (por ejemplo atorvastatina).
- sildenafil, un medicamento utilizado para tratar la disfunción eréctil o la hipertensión pulmonar.
- medicamentos que aumentan la cantidad de potasio en la sangre. Esto incluye suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, medicamentos ahorradores de potasio y heparina.
- un tipo de analgésicos llamados antiinflamatorios no esteroideos (AINE’s) o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Cox-2). Si está tomando uno de estos medicamentos, su médico podría querer comprobar su función renal cuando empiece o le ajuste el tratamiento (ver “Advertencias y precauciones”).
- litio, un medicamento utilizado para tratar algunos tipos de enfermedades psiquiátricas.
- furosemida, que pertenece a un tipo de medicamentos conocidos como diuréticos, que se utilizan para aumentar la cantidad de orina que usted produce.

- nitroglicerina, un medicamento utilizado para tratar la angina de pecho.
- algunos tipos de antibióticos (grupo de la rifamicina), ciclosporina (utilizada para prevenir el rechazo de órganos trasplantados) o antivirales como el ritonavir (utilizado para tratar el VIH/SIDA).
- metformina, un medicamento utilizado para tratar la diabetes.

Si está en uno de estos casos, hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Neparvis.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

Avise a su médico si piensa que está (o que podría quedarse) embarazada. Su médico normalmente le aconsejará que deje de tomar este medicamento antes de que se quede embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada, y le aconsejará tomar otro medicamento en lugar de Neparvis.

Este medicamento no está recomendado en el embarazo temprano, y no se debe tomar cuando esté embarazada de más de 3 meses, dado que podría causar daños graves a su bebé si se utiliza después del tercer mes de embarazo.

Lactancia

No se recomienda Neparvis para madres que estén en periodo de lactancia. Avise a su médico si está en periodo de lactancia o a punto de iniciar la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Antes de conducir un vehículo, utilizar herramientas u operar máquinas, o llevar a cabo otras actividades que requieran concentración, asegúrese de que conoce cómo le afecta Neparvis. Si se siente mareado o muy cansado mientras toma este medicamento, no conduzca un vehículo, monte en bicicleta o utilice maquinaria.

3. Cómo tomar Neparvis

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Normalmente empezará tomando 24 mg/26 mg o 49 mg/51 mg dos veces al día (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche). Su médico decidirá su dosis inicial exacta en función de qué medicamento ha estado tomando previamente. Su médico ajustará entonces la dosis dependiendo de cómo responda al tratamiento hasta encontrarle la mejor dosis.

La dosis objetivo recomendada es 97 mg/103 mg dos veces al día (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche).

Los pacientes que toman Neparvis pueden desarrollar presión sanguínea baja (mareo, sensación de aturdimiento), nivel alto de potasio en la sangre (que se podría detectar cuando su médico le haga un test sanguíneo) o función renal disminuida. Si esto ocurre, su médico podría reducir la dosis de alguno de los otros medicamentos que está tomando, reducir temporalmente la dosis de Neparvis, o interrumpir su tratamiento con Neparvis completamente.

Trague los comprimidos con un vaso de agua. Puede tomar Neparvis con o sin comida. No se recomienda dividir o triturar los comprimidos.

Si toma más Neparvis del que debe

Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos de Neparvis, o si alguien ha tomado sus comprimidos, contacte inmediatamente con su médico. Si experimenta mareo grave y/o fatiga, avise a su médico lo antes posible y tumbese.

Si olvidó tomar Neparvis

Se recomienda tomar su medicamento a la misma hora cada día. Sin embargo, si ha olvidado tomar Neparvis simplemente tome la próxima toma a la hora establecida. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Neparvis

Si interrumpe el tratamiento con Neparvis su estado puede empeorar. No deje de tomar su medicamento a no ser que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

- Deje de tomar Neparvis y busque atención médica inmediata si nota hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, que puede producir dificultades para respirar o tragar. Estos podrían ser signos de angioedema (un efecto adverso poco frecuente que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Otros posibles efectos adversos:

Si alguno de los efectos adversos incluidos a continuación se convierte en grave, informe a su médico o farmacéutico.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- presión sanguínea baja (mareos, sensación de aturdimiento)
- niveles altos de potasio en sangre (detectados en test sanguíneo)
- función renal disminuida (insuficiencia renal).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- tos
- mareo
- diarrea
- nivel bajo de glóbulos rojos (detectados en un test sanguíneo)
- cansancio
- fallo renal (agudo) (trastorno renal grave)
- nivel bajo de potasio en sangre (detectado en un test sanguíneo)
- dolor de cabeza
- desmayo
- debilidad
- sentirse mareado (náusea)
- presión sanguínea baja (mareo, sensación de aturdimiento) cuando se pasa de sentado o tumbado a de pie
- gastritis (dolor de estómago, náusea)
- sensación de dar vueltas
- nivel bajo de azúcar en la sangre (detectado en un test sanguíneo)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- reacción alérgica con erupción y picor
- mareo cuando se cambia de posición de sentado a de pie

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- alucinaciones
- cambios en el patrón de sueño

Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

Paranoia

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Neparvis

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No utilice este medicamento si observa que el envase está dañado o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Neparvis

- Los principios activos son sacubitrilo y valsartán.
 - Cada comprimido recubierto con película de 24 mg/26 mg contiene 24,3 mg de sacubitrilo y 25,7 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).
 - Cada comprimido recubierto con película de 49 mg/51 mg contiene 48,6 mg de sacubitrilo y 51,4 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).
 - Cada comprimido recubierto con película de 97 mg/103 mg contiene 97,2 mg de sacubitrilo y 102,8 mg de valsartán (como complejo salino de sacubitrilo, valsartán y sodio).
- Los demás componentes en el núcleo del comprimido son celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, crospovidona, estearato de magnesio, talco y dióxido de silicio coloidal.
- Los recubrimientos de los comprimidos de 24 mg/26 mg y de 97 mg/103 mg contienen hipromelosa, dióxido de titanio (E171), Macrogol (4000), talco, óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro negro (E172).
- El recubrimiento de los comprimidos de 49 mg/51 mg contiene hipromelosa, dióxido de titanio (E171), Macrogol (4000), talco, óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Neparvis 24 mg/26 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos blanco violáceo, ovalados con la inscripción “NVR” en una cara y “LZ” en la otra. Dimensiones aproximadas de los comprimidos 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos amarillo pálido, ovalados con la inscripción “NVR” en una cara y “L1” en la otra. Dimensiones aproximadas de los comprimidos 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos rosa claro, ovalados con la inscripción “NVR” en una cara y “L11” en la otra. Dimensiones aproximadas de los comprimidos 15,1 mm x 6,0 mm.

Los comprimidos se presentan en envases que contienen 14, 20, 28 o 56 comprimidos y en envases múltiples que incluyen 7 envases, de los que cada uno contiene 28 comprimidos. Los comprimidos de 49 mg/51 mg y de 97 mg/103 mg también se presentan en envases múltiples que incluyen 3 envases, de los que cada uno contiene 56 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia PRAC sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para sacubitrilo/valsartán, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Trastornos psiquiátricos

En vista de los datos disponibles en la literatura sobre psicosis y trastornos psicóticos, las notificaciones espontáneas incluyendo en múltiples casos una estrecha relación temporal, una relación positiva entre la interrupción del tratamiento y/o la reinstauración del mismo y en vista de un mecanismo de acción plausible, el Rapporteur del PRAC considera que la relación causal entre sacubitrilo/valsartán y las alucinaciones, trastorno del sueño y la paranoia son al menos una posibilidad razonable. El Rapporteur del PRAC concluye que la información de producto de los medicamentos que contienen sacubitrilo/valsartán debe corregirse en consecuencia.

Actualización de las secciones 4.4 y 4.8 de la Ficha Técnica para incluir alucinaciones, trastorno del sueño y paranoia de frecuencia ‘rara’ para alucinaciones y para trastorno del sueño y de frecuencia ‘muy rara’ para paranoia. El prospecto se actualiza consecuentemente.

División de comprimidos

En vista de los datos disponibles en la literatura sobre la ‘división de comprimidos’ y de las notificaciones espontáneas incluyendo los siguientes riesgos de modificación de dosis (infradosificación/sobredosificación), cambios en la farmacocinética y potenciales trastornos del tracto gastrointestinal, el Rapporteur del PRAC considera que la información de producto de los medicamentos que contienen sacubitrilo/valsartán debe corregirse en consecuencia.

Actualización de las secciones 4.2 de la Ficha Técnica para añadir información sobre el correcto uso de este medicamento, con la recomendación de no dividir/cortar/triturar el comprimido. El prospecto se actualiza consecuentemente.

Interacción medicamentosa con litio y toxicidad

En vista de los datos disponibles sobre las interacciones medicamentosas con litio y su toxicidad en las notificaciones espontáneas incluyendo un caso una estrecha relación temporal, una interrupción del tratamiento positiva y en vista del plausible mecanismo de acción, el Rapporteur del PRAC considera una relación causal entre sacubitrilo/valsartán y la interacción medicamentosa con litio y su toxicidad es al menos una posibilidad razonable. El Rapporteur del PRAC concluyó que la información de producto de los medicamentos que contienen sacubitrilo/valsartán debe corregirse en consecuencia.

Actualización de la sección 4.5 de Ficha Técnica para corregir la interacción medicamentosa con litio y su toxicidad. No se considera justificada una actualización del prospecto.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para sacubitrilo/valsartán, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) sacubitrilo/valsartán no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.