

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter
Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter
Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 24,3 mg sacubitril og 25,7 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 48,6 mg sacubitril og 51,4 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 97,2 mg sacubitril og 102,8 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter

Violethvid, oval, bikonvex filmovertrukken tablet med skrå kant, uden delekærv, præget med "NVR" på den ene side og "LZ" på den anden. Tabletdimensioner er ca. 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter

Bleggul, oval, bikonvex filmovertrukken tablet med skrå kant, uden delekærv, præget med "NVR" på den ene side og "L1" på den anden. Tabletdimensioner er ca. 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter

Lys pink, oval, bikonvex filmovertrukken tablet med skrå kant, uden delekærv, præget med "NVR" på den ene side og "L11" på den anden. Tabletdimensioner er ca. 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Neparvis er indiceret til behandling af voksne patienter med symptomatisk kronisk hjertesvigt med nedsat uddrivningsfraktion (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede startdosis af Neparvis er én tablet på 49 mg/51 mg to gange daglig, med undtagelse af de tilfælde, der er beskrevet herunder. Dosis bør fordobles efter 2-4 uger til en måldosis på én tablet på 97 mg/103 mg to gange daglig, baseret på patientens toleranceevne (se pkt. 5.1).

Hvis patienten oplever tolerabilitetsproblemer (systolisk blodtryk [SBT] ≤ 95 mmHg, symptomatisk hypotension, hyperkaliæmi, nedsat nyrefunktion), er justering af samtidigt administrerede lægemidler, midlertidig nedtitrering eller seponering af Neparvis anbefalet (se pkt. 4.4).

I PARADIGM-HF-studiet blev Neparvis administreret sammen med anden medicin til hjertesvigt, enten i stedet for en ACE-hæmmer eller andre angiotensin-II-receptorblokkere (ARB) (se pkt. 5.1). Der er begrænset erfaring hos patienter, som ikke er i behandling med en ACE-hæmmer eller en ARB, eller som tager lave doser af disse lægemidler. Derfor anbefales en startdosis på 24 mg/26 mg to gange daglig samt langsom dosistitrering (fordobling hver 3.-4. uge) hos disse patienter (se "Titration" under pkt. 5.1).

Behandling bør ikke initieres hos patienter med serum-kalium-værdier $>5,4$ mmol/l eller med SBT <100 mmHg (se pkt. 4.4). En startdosis på 24 mg/26 mg to gange daglig bør overvejes hos patienter med SBT $\geq 100-110$ mmHg.

Neparvis må ikke administreres sammen med en ACE-hæmmer eller en ARB. På grund af mulig risiko for angioødem, må behandling med Neparvis ikke startes før mindst 36 timer efter, at behandling med en ACE-hæmmer er afbrudt (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Biotilgængeligheden af valsartan-komponenten i Neparvis er højere end biotilgængeligheden af valsartan i andre markedsførte tabletformuleringer (se pkt. 5.2).

Hvis en dosis glemmes, skal patienten tage den efterfølgende dosis på det planlagte tidspunkt.

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosis skal tilpasses de ældre patienters nyrefunktion.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m²) nedsat nyrefunktion. En startdosis på 24 mg/26 mg to gange daglig bør overvejes hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30-60 ml/min/1,73m²). Da der er meget begrænset klinisk erfaring hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 5.1), skal Neparvis anvendes med forsigtighed og en startdosis på 24 mg/26 mg to gange daglig anbefales. Der er ingen erfaring hos patienter med nyresygdom i slutstadiet og Neparvis anbefales ikke.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet, når Neparvis gives til patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A). Der er begrænset klinisk erfaring hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) eller med ASAT/ALAT-værdier mere end to gange den øvre grænse for

normalværdier. Neparvis skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter og den anbefalede startdosis er 24 mg/26 mg to gange daglig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Neparvis er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion, biliær cirrhose eller cholestase (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Neparvis' sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse.

Neparvis kan indtages med eller uden mad (se pkt. 5.2). Tabletterne skal synkes med et glas vand.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Brug sammen med ACE-hæmmere (se pkt. 4.4 og 4.5). Neparvis må ikke indgives før 36 timer efter behandling med ACE-hæmmer er afbrudt.
- Kendt angioødem i anamnesen i forbindelse med tidligere behandling med ACE-hæmmer eller ARB (se pkt. 4.4).
- Arvet eller idiopatisk angioødem (se pkt. 4.4).
- Brug sammen med lægemidler indeholdende aliskiren hos patienter med diabetes mellitus eller hos patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Svært nedsat leverfunktion, biliær cirrhose eller cholestase (se pkt. 4.2).
- Andet og tredje trimester af graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

- På grund af en øget risiko for angioødem er en kombination af Neparvis og en ACE-hæmmer kontraindiceret (se pkt. 4.3). Neparvis må ikke påbegyndes før 36 timer efter indtagelse af den sidste dosis ACE-hæmmer. Hvis behandling med Neparvis afbrydes, må behandling med ACE-hæmmer ikke påbegyndes før 36 timer efter sidste dosis Neparvis (se pkt. 4.2, 4.3, og 4.5).
- Det frarådes at give Neparvis sammen med en direkte reninhæmmer som fx aliskiren (se pkt. 4.5). En kombination af Neparvis og produkter indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3 og 4.5).
- Neparvis indeholder valsartan og må derfor ikke gives sammen med et andet produkt indeholdende en ARB.

Hypotension

Behandling må ikke initieres, medmindre SBT er ≥ 100 mmHg. Der er ikke udført studier hos patienter med SBT <100 mmHg (se pkt. 5.1). Der er forekommet symptomatisk hypotension hos patienter behandlet med Neparvis i kliniske studier (se pkt. 4.8), især hos patienter ≥ 65 år, patienter med nyresygdom og patienter med lavt SBT (<112 mmHg.). Ved behandlingsstart eller under dosistitrering med Neparvis bør blodtrykket monitoreres regelmæssigt. Ved forekomst af hypotension anbefales midlertidig nedtitrering eller seponering af Neparvis (se pkt. 4.2). Det bør overvejes at justere dosis af diuretika, samtidigt administrerede antihypertensiva og hypotensionsbehandling af andre årsager (fx hypovolæmi). Risiko for symptomatisk hypotension er størst, hvis patienten har hypovolæmi fx

forårsaget af behandling med diuretika, saltfattig diæt, diarré eller opkastning. Hyponatriæmi og/eller hypovolæmi bør korrigeres før behandling med Neparvis påbegyndes. En sådan korrektiv handling skal opvejes omhyggeligt over for risikoen for væske-overload.

Nedsat nyrefunktion

Vurdering af patienter med hjertesvigt bør altid inkludere måling af nyrefunktionen. Patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion har større risiko for at udvikle hypotension (se pkt. 4.2). Der er meget begrænset klinisk erfaring hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret GFR <30 ml/min/1,73m²), og disse patienter kan være i størst fare for hypotension (se pkt. 4.2). Der er ingen erfaring hos patienter med nyresygdom i slutstadiet og Neparvis anbefales ikke.

Forværring af nyrefunktionen

Brug af Neparvis kan være forbundet med nedsat nyrefunktion. Risikoen kan være forøget ved dehydrering eller brug sammen med non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDer) (se pkt. 4.5). Neditrering bør overvejes hos patienter, som udvikler klinisk signifikant fald i nyrefunktionen.

Hyperkaliæmi

Behandling bør ikke initieres, hvis serum-kalium-niveauet er $>5,4$ mmol/l. Anvendelse af Neparvis kan være forbundet med en øget risiko for hyperkaliæmi, selvom hypokaliæmi også kan forekomme (se pkt. 4.8). Det anbefales at monitorere serumkalium, især hos patienter, som har risikofaktorer som fx nedsat nyrefunktion, diabetes mellitus eller hypoaldosteronisme, eller som er på en diæt med højt kaliumindhold, eller som behandles med mineralokortikoidantagonister (se pkt. 4.2). Hvis patienter får klinisk signifikant hyperkaliæmi, anbefales justering af samtidigt administrerede lægemidler eller midlertidig nedtitrering eller seponering. Hvis serumkaliumniveauet er $>5,4$ mmol/l, bør seponering overvejes.

Angioødem

Der er forekommet angioødem hos patienter behandlet med Neparvis. Ved forekomst af angioødem skal Neparvis straks seponeres, og der skal iværksættes passende behandling og monitorering, indtil der er opnået komplet og vedvarende ophør af symptomer. Neparvis må ikke gives igen. I de tilfælde af verificeret angioødem, hvor hævelsen var begrænset til ansigt og læber, ophørte tilstanden normalt uden behandling, men anvendelse af antihistaminer mildnede symptomerne.

Angioødem forbundet med larynxødem kan være fatalt. Hvor tunge, glottis eller larynx er omfattet med risiko for luftvejsobstruktion, skal der straks iværksættes passende behandling, fx adrenalinopløsning 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) og/eller foranstaltninger nødvendige for at sikre frie luftveje.

Der er ikke udført studier hos patienter med angioødem i anamnesen. Da de kan have en højere risiko for angioødem, skal der udvises forsigtighed, hvis Neparvis anvendes til disse patienter. Neparvis er kontraindiceret hos patienter, som tidligere har oplevet angioødem relateret til ACE-hæmmere, til behandling med ARB eller med arvelig eller idiopatisk angioødem (se pkt. 4.3).

Sorte patienter har øget følsomhed for udvikling af angioødem (se pkt. 4.8).

Patienter med renal arteriostenose

Neparvis kan øge mængden af serumkreatinin og urinstof i blodet hos patienter med bilateral eller unilateral renal arteriostenose. Der skal iagttages forsigtighed hos patienter med renal arteriostenose, og det anbefales at monitorere nyrefunktionen.

Patienter med NYHA klasse IV

Der skal udvises forsigtighed ved påbegyndelse af behandling med Neparvis hos patienter med NYHA klasse IV, da der er begrænset klinisk erfaring hos denne population.

B-type natriuretisk peptid (BNP)

BNP er ikke egnet som markør for hjertesvigt hos patienter behandlet med Neparvis, da dette er et neprilysinsubstrat (se pkt. 5.1).

Patienter med nedsat leverfunktion

Der er begrænset klinisk erfaring hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) eller med ASAT/ALAT-værdier mere end to gange det dobbelte af den øvre grænse for normalværdier. Eksponering kan være forøget og sikkerheden er ikke kendt hos disse patienter. Forsigtighed er derfor anbefalet ved anvendelse hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2). Neparvis er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion, biliær cirrhose og cholestase (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner som fører til kontraindikation

ACE-hæmmere

Anvendelse af Neparvis sammen med ACE-hæmmere er kontraindiceret, da samtidig hæmning af neprilysin (NEP) og ACE kan øge risikoen for angioødem. Neparvis må ikke påbegyndes før 36 timer efter indtagelse af den sidste dosis ACE-hæmmer. Behandling med ACE-hæmmer må ikke påbegyndes før 36 timer efter den sidste dosis Neparvis (se pkt. 4.2 og 4.3).

Aliskiren

Anvendelse af Neparvis sammen med produkter indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller hos patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3). Kombination af Neparvis med direkte reninhæmmere som fx aliskiren frarådes (se pkt. 4.4). Kombination af Neparvis med aliskiren er muligvis forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som fx hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Interaktioner som medfører at samtidig anvendelse frarådes

Da Neparvis indeholder valsartan, bør det ikke anvendes sammen med et andet produkt indeholdende en ARB (se pkt 4.4).

Interaktioner der kræver forsigtighed

OATP1B1- og OATP1B3-substrater, fx statiner

In vitro data tyder på, at sacubitril hæmmer OATP1B1- og OATP1B3-transportører. Neparvis kan derfor øge den systemiske eksponering af OATP1B1- og OATP1B3-substrater som fx statiner. Anvendelse sammen med Neparvis øgede C_{max} af atorvastatin og dets metabolitter op til 2 gange og AUC op til 1,3 gange. Der skal udvises forsigtighed, når Neparvis anvendes sammen med statiner. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant interaktion ved kombinationsbehandling med simvastatin og Neparvis.

PDE-5-hæmmere inklusive sildenafil

Tillæg af en enkelt dosis sildenafil til Neparvis ved *steady state* hos patienter med hypertension var forbundet med signifikant højere blodtryksnænkning sammenlignet med administration af Neparvis alene. Der skal derfor udvises forsigtighed, når sildenafil eller anden PDE-5-hæmmer initieres hos patienter behandlet med Neparvis.

Kalium

Anvendelse sammen med kaliumbesparende diuretika (triamteren, amilorid), mineralokortikoid-antagonister (fx spironolacton, eplerenon), kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre stoffer (som fx heparin) kan føre til forhøjelse af serumkalium og forhøjelse af serumkreatinin. Det anbefales at monitorere serumkalium, hvis Neparvis administreres sammen med disse stoffer (se pkt. 4.4).

Non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDer) inklusive selektive cyclooxygenase-2 (COX-2)-hæmmere

Anvendelse af Neparvis sammen med NSAIDer kan hos ældre patienter, patienter med væskemangel (inklusive dem som er i diuretisk behandling) eller patienter med kompromitteret nyrefunktion medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen. Det anbefales derfor at overvåge nyrefunktionen ved start eller ved ændring af behandlingen hos patienter, der får Neparvis og samtidig tager NSAID (se pkt. 4.4).

Lithium

Der er rapporteret reversibelt forhøjede serumkoncentrationer og toksicitet af lithium ved administration af lithium sammen med ACE-hæmmere eller angiotensin II-receptorantagonister. Interaktion mellem Neparvis og lithium er ikke undersøgt, denne kombination kan derfor ikke anbefales. Hvis det vurderes, at kombinationen er nødvendig, anbefales omhyggelig monitorering af lithiumniveauet i blodet. Hvis der også gives et diuretikum, kan risikoen for lithiumtoksicitet være yderligere øget.

Furosemid

Samtidig indgift af Neparvis og furosemid har ingen indvirkning på Neparvis' farmakokinetik, men reducerede C_{max} og AUC for furosemid med henholdsvis 50 % og 28 %. Mens der ikke var nogen relevant ændring i urinvolumen, var urinsekretionen af natrium reduceret i mellem 4 og 24 timer efter samtidig administration. Den gennemsnitlige daglige dosis af furosemid var uændret fra baseline til slutningen af PARADIGM-HF-studiet hos patienter behandlet med Neparvis.

Nitrater, fx nitroglycerin

Der var ingen interaktion mellem Neparvis og intravenøst indgivet nitroglycerin med hensyn til blodtryksnedsættelse. Samtidig indgift af nitroglycerin og Neparvis var ledsaget af en behandlingsforskel i hjertefrekvensen på 5 slag/minut sammenlignet med indgift af nitroglycerin alene. En lignende virkning på hjertefrekvensen kan forekomme, når Neparvis anvendes sammen med nitrater i sublingual, oral eller transdermal form. Som udgangspunkt er dosisjustering ikke nødvendig.

OATP- og MRP2-transportproteiner

Den aktive metabolit af sacubitril (LBQ657) og valsartan er OATP1B1, OATP1B3, OAT1 og OAT3 substrater; valsartan er også et MRP2-substrat. Det er derfor muligt, at anvendelse af Neparvis sammen med hæmmere af OATP1B1, OATP1B3 og OAT3 (fx rifampicin, ciclosporin), OAT1 (fx tenofovir, cidofovir) eller MRP2 (fx ritonavir) kan øge den systemiske eksponering af LBQ657 eller valsartan. Der skal udvises passende forsigtighed, når samtidig behandling med sådanne lægemidler startes eller afsluttes.

Metformin

Samtidig indgift af Neparvis og metformin reducerede både C_{max} og AUC for metformin med 23 %. Den kliniske relevans af disse fund kendes ikke. Ved start af behandling med Neparvis hos patienter, der får metformin, skal patientens kliniske status derfor vurderes.

Ingen signifikant interaktion

Der er ikke observeret klinisk relevant lægemiddelinteraktion, når Neparvis blev givet sammen med digoxin, warfarin, hydrochlortiazid, amlodipin, omeprazol, carvedilol, eller en kombination af levonorgestrel/ethinyl østradiol.

CYP interaktioner

In-vitro-metaboliseringsstudier tyder på, at der kun er lille potentiale for CYP-baserede lægemiddelinteraktioner, da Neparvis kun i begrænset omfang metaboliseres via CYP-enzymet. Neparvis hverken inducerer eller hæmmer CYP-enzymet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Neparvis anbefales ikke i det første trimester af graviditet og er kontraindiceret i det andet og tredje trimester af graviditet (se pkt. 4.3).

Valsartan

Epidemiologisk data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. En let forhøjet risiko kan dog ikke udelukkes. Der er ingen kontrollerede epidemiologiske data angående risikoen ved brug af ARB, men lignende risici kan eksistere for denne gruppe af lægemidler. Medmindre fortsat behandling med ARB vurderes at være nødvendig, bør patienter, som planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ hypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug ved graviditet. Ved konstateret graviditet skal behandlingen med ARB afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes. Eksponering for behandling med ARB under andet og tredje trimester er kendt for at medføre human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket kranieossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi).

Hvis eksponering for ARB er sket fra andet trimester af graviditeten, anbefales det at udføre ultralydsundersøgelse af nyrefunktion og kranie. Spædbørn hvis mødre har taget ARB bør observeres tæt for hypotension (se pkt. 4.3).

Sacubitril

Der er ingen data vedrørende anvendelse af sacubitril hos gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Neparvis

Der er ingen data vedrørende anvendelse af Neparvis hos gravide kvinder. Dyrestudier med Neparvis har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amning

Det er ukendt, om Neparvis udskilles i human mælk. Neparvis' komponenter sacubitril og valsartan blev udskilt i mælk hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). På grund af den potentielle risiko for bivirkninger hos de ammede nyfødte/spædbørn, bør Neparvis ikke anvendes under amning. Det skal besluttes, om amning eller behandling skal ophøre, idet der tages højde for vigtigheden af Neparvis for moderen.

Fertilitet

Virksomheden af Neparvis på human fertilitet er ikke undersøgt. Studier hos han- og hunrotter viste ikke skadelige virkninger på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Neparvis påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner skal der tages hensyn til, at der lejlighedsvis kan opstå svimmelhed eller træthed.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger ved behandling med Neparvis var hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4). Angioødem blev rapporteret hos patienter behandlet med Neparvis (se beskrivelse af udvalgte bivirkninger).

Sikkerheden af Neparvis hos patienter med kronisk hjertesvigt blev undersøgt i det pivotale fase 3-studie PARADIGM-HF, hvor man sammenlignede patienter behandlet 2 gange daglig med enten 97 mg/103 mg Neparvis (n=4203) eller 10 mg enalapril (n=4229). Den gennemsnitlige eksponeringsvarighed hos patienter randomiseret til Neparvisgruppen var 24 måneder; 3271 patienter blev behandlet i mere end et år.

I PARADIGM-HF-studiet var patienterne tidligere behandlet med ACE-hæmmere og/eller ARB og skulle også inden den randomiserede dobbeltblinded periode fuldføre en sekventiel enalapril og Neparvis run-in periode (gennemsnitlig lægemiddeleksponering var henholdsvis 15 og 29 dage). Under enalapril run-in perioden udgik 1102 patienter (10,5 %) permanent af studiet, 5,6 % på grund af bivirkninger, hyppigst renal dysfunktion (1,7 %), hyperkaliæmi (1,7 %) og hypotension (1,4 %). Under Neparvis run-in perioden udgik 10,4 % af patienterne permanent, 5,9 % på grund af en bivirkning, hyppigst renal dysfunktion (1,8 %), hypotension (1,7 %) og hyperkaliæmi (1,3 %). Med baggrund i afbrydelserne af studiet under run-in perioderne kan bivirkningsfrekvenserne, der er præsenteret i tabellen nedenfor, være lavere end de forventede bivirkningsfrekvenser i klinisk praksis.

I den dobbeltblinde periode af PARADIGM-HF-studiet forekom afbrydelse af behandlingen hos 450 patienter behandlet med Neparvis (10,7 %) og 516 patienter behandlet med enalapril (12,2 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er ordnet efter systemorganklasse og derefter efter frekvens med de hyppigste først baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældnen ($< 1/10.000$). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne ordnet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1 Liste over bivirkninger

Organklasse	Foretrukken betegnelse	Hyppighed
Blod og lymfesystem	Anæmi	Almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhed	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring	Hyperkaliæmi*	Meget almindelig
	Hypokaliæmi	Almindelig
	Hypoglykæmi	Almindelig
Nervesystemet	Svimmelhed	Almindelig
	Hovedpine	Almindelig
	Synkope	Almindelig
	Postural svimmelhed	Ikke almindelig
Øre og labyrinth	Vertigo	Almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypotension*	Meget almindelig
	Ortostatisk hypotension	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Almindelig
	Kvalme	Almindelig
	Gastritis	Almindelig
Hud og subkutane væv	Pruritus	Ikke almindelig
	Udslæt	Ikke almindelig
	Angioødem*	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje	Nedsat nyrefunktion*	Meget almindelig
	Nyresvigt (nyresvigt, akut nyresvigt)	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Almindelig
	Asteni	Almindelig

*Se beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Angioødem

Der er forekommet angioødem hos patienter behandlet med Neparvis. I PARADIGM-HF blev angioødem rapporteret hos 0,5 % af patienter behandlet med Neparvis sammenlignet med 0,2 % hos patienter behandlet med enalapril. Frekvensen af angioødem var højere hos sorte patienter behandlet med Neparvis (2,4 %) og enalapril (0,5 %) (se pkt. 4.4).

Hyperkaliæmi og serum-kalium

I PARADIGM-HF forekom hyperkaliæmi og serumkaliumkoncentrationer på $> 5,4$ mmol/l hos henholdsvis 11,6 % og 19,7 % af patienter behandlet med Neparvis og henholdsvis 14,0 % og 21,1 % af patienter behandlet med enalapril.

Blodtryk

I PARADIGM-HF forekom hypotension og klinisk relevant lavt systolisk blodtryk (< 90 mmHg og reduktion fra *baseline* på > 20 mmHg) hos henholdsvis 17,6 % og 4,76 % af patienter behandlet med Neparvis sammenlignet med henholdsvis 11,9 % og 2,67 % af patienter behandlet med enalapril.

Nedsat nyrefunktion

I PARADIGM-HF forekom nedsat nyrefunktion hos 10,1 % af patienter behandlet med Neparvis og hos 11,5 % af patienter behandlet med enalapril.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger begrænsede data vedrørende overdosering hos mennesker. En enkelt dosis Neparvis på 583 mg sacubitril/617 mg valsartan og gentagne doser på 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 dage) blev undersøgt hos voksne frivillige forsøgspersoner og var veltolererede.

Det mest sandsynlige symptom på overdosering er hypotension på grund af Neparvis' blodtrykssænkende virkning. Der bør iværksættes symptomatisk behandling.

På grund af høj proteinbinding er det usandsynligt, at lægemidlet kan fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler med virkning på renin-angiotensin-systemet; angiotensin-II-antagonister, andre kombinationer, ATC-kode: C09DX04

Virkningsmekanisme

Neparvis udøver virkningsmekanismen af en angiotensinreceptor-neprilysin-hæmmer idet LBQ657, som er den aktive metabolit af prodrugget sacubitril, hæmmer neprilysin (neutral endopeptidase; NEP) samtidig med, at valsartan blokerer angiotensin II type-1 (AT1) receptoren. Neparvis' komplementære kardiovaskulære fordele hos patienter med hjertesvigt forklares med, at peptider, som nedbrydes af neprilysin, som fx natriuretiske peptider (NP), øges ved hjælp af LBQ657 samtidigt med, at de virkninger, som forårsages af angiotensin II, hæmmes ved hjælp af valsartan. NP'er udøver deres virkning ved at aktivere membranbundne guanylylcyclasekoblede receptorer, hvilket fører til øgede koncentrationer af den sekundære messenger cyklisk guanosinmonophosphat (cGMP), hvilket kan resultere i vasodilatation, natriurese og diurese, øget glomerulær filtrationshastighed og renal blodgennemstrømning, hæmning af renin- og aldosteronfrigivelse, reduktion af sympatisk aktivitet og anti-hypertrofisk og anti-fibrotisk virkning fremmes.

Valsartan hæmmer angiotensin II's skadelige virkninger på hjerte-kar og nyrer ved en selektiv blokering af AT1-receptoren og ved også at hæmme angiotensin II-afhængig aldosteronfrigivelse. Dette forhindrer vedvarende aktivering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet, som ville forårsage vasokonstriktion, renal natrium- og væskeretention, aktivering af cellevækst og proliferation med deraf følgende mangelfuld kardiovaskulær remodelering.

Farmakodynamisk virkning

De farmakodynamiske virkninger af Neparvis blev evalueret efter administration af en enkeltdosis og gentagne doser hos raske forsøgspersoner og patienter med hjertesvigt, og stemmer overens med samtidig neprilysinhæmning og RAAS-blokade. I et 7-dages valsartankontrolleret studie hos patienter med nedsat uddrivningsfraktion (HFrEF), resulterede administration af Neparvis i en initial øgning i natriurese, øget urin cGMP og sænkede plasmakoncentrationer af MR-proANP (mid-regional proatrial natriuretic peptide) og NT-proBNP (N-terminal prohormone brain natriuretic peptide)

sammenlignet med valsartan. I et 21-dages studie hos HF_{rEF}-patienter øgede Neparvis urin ANP og cGMP, og plasma cGMP, og mindskede plasma NT-proBNP, aldosteron og endothelin-1 sammenlignet med baseline. AT1-receptoren blev også blokeret, vist ved øget plasmareninaktivitet og øgede plasmareninkoncentrationer. I PARADIGM-HF-studiet mindskede Neparvis plasma NT-proBNP og øgede plasma BNP og urin cGMP sammenlignet med enalapril. BNP er ikke egnet som biomarkør for hjertesvigt hos patienter i behandling med Neparvis, da BNP er et neprilysinsubstrat (se pkt. 4.4). NT-proBNP er ikke et neprilysinsubstrat og er derfor bedre egnet som biomarkør.

I et omhyggeligt QT_c-studie hos raske, frivillige mænd havde enkeltdoser på Neparvis 194 mg sacubitril/206 mg valsartan og 583 mg sacubitril/617 mg valsartan ingen virkning på hjertets repolarisation.

Neprilysin er et af mange enzymer, som er involveret i udskillelsen af amyloid- β (A β) fra hjerne og cerebrospinalvæske (CSF). Administration af Neparvis 194 mg sacubitril/206 mg valsartan en gang daglig i 2 uger til raske forsøgspersoner var forbundet med en øgning i CSF A β 1-38 sammenlignet med placebo, der var ingen ændringer i koncentrationerne af CSF A β 1-40 og 1-42. Den kliniske relevans af dette fund er ukendt (se pkt. 5.3).

Klinisk virkning og sikkerhed

Styrkerne på 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg og 97 mg/103 mg henviser i nogle publikationer til 50, 100 og 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF var et multinationalt, randomiseret, dobbeltblindet studie hos 8442 patienter, hvori Neparvis blev sammenlignet med enalapril, begge blev givet til voksne patienter med kronisk hjertesvigt NYHA klasse II-IV og nedsat uddrivningsfraktion (venstre ventrikel ejektionsfraktion [LVEF] ≤ 40 %, som senere blev ændret til ≤ 35 %) i tillæg til anden behandling for hjertesvigt. Det primære endepunkt var en kombination af kardiovaskulær (CV) død eller hospitalsindlæggelse på grund af hjertesvigt (HF). Patienter med SBT < 100 mmHg, svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) og svært nedsat leverfunktion blev ekskluderet ved screening og er derfor ikke studeret prospektivt.

Forud for deltagelse i studiet var patienterne velbehandlede på standardbehandling, som inkluderede ACE-hæmmere/ARB'er (> 99 %), betablokkere (94 %), mineralokortikoidantagonister (58 %) og diuretika (82 %). Den gennemsnitlige opfølgingsperiode var 27 måneder, og patienterne blev behandlet i op til 4,3 år.

Patienterne skulle afbryde deres eksisterende ACE-hæmmer- eller ARB-behandling og indgå i en sekventiel enkeltblindet run-in periode, i hvilken de blev behandlet med 10 mg enalapril 2 gange daglig efterfulgt af enkeltblindet behandling med Neparvis 100 mg 2 gange daglig stigende til 200 mg 2 gange daglig (se pkt. 4.8 angående afbrydelser i denne periode). De blev derefter randomiseret til den dobbeltblindede studieperiode, i hvilken de fik enten 200 mg Neparvis 2 gange daglig eller 10 mg enalapril 2 gange daglig [Neparvis (n=4209); enalapril (n=4233)].

Studiepopulationens gennemsnitsalder var 64 år, og 19 % var 75 år eller ældre. På randomiseringstidspunktet var 70 % af patienterne i NYHA klasse II, 24 % var i klasse III, og 0,7 % var i klasse IV. Den gennemsnitlige LVEF var 29 %, og der var 963 (11,4 %) patienter med LVEF > 35 % og ≤ 40 % ved *baseline*.

I Neparvisgruppen var 76 % af patienterne stadigvæk på måldosis 200 mg 2 gange daglig ved afslutningen af forsøget (gennemsnitlig daglig dosis på 375 mg). I enalaprilgruppen var 75 % af patienterne stadigvæk på måldosis 10 mg 2 gange daglig ved afslutningen af forsøget (gennemsnitlig daglig dosis på 18,9 mg).

Neparvis viste overlegenhed over for enalapril, idet risiko for kardiovaskulær død eller hospitalsindlæggelse på grund af hjertesvigt blev mindsket til 21,8 % sammenlignet med 26,5 % hos

de enalaprilbehandlede patienter. Den absolutte risikoreduktion var 4,7 % for samlet CV død eller hospitalsindlæggelse på grund af HF, 3,1 % for CV død alene og 2,8 % for første hospitalisering på grund af HF alene. Den relative risikoreduktion var 20 % *versus* enalapril (se Tabel 2). Denne virkning sås tidligt og varede ved gennem hele studieperioden (se Figur 1). Begge komponenter havde indflydelse på risikoreduktionen. Pludselig død udgjorde 45 % af de kardiovaskulære dødsfald og blev reduceret med 20 % hos Neparvisbehandlede patienter sammenlignet med enalaprilbehandlede patienter (HR 0,80, p=0,0082). Pumpesvigt udgjorde 26 % af de kardiovaskulære dødsfald og blev reduceret med 21 % hos Neparvisbehandlede patienter sammenlignet med enalaprilbehandlede patienter (HR 0,79, p=0,0338).

Risikoreduktionen var konstant på tværs af subgrupper inklusive: køn, alder, race, geografi, NYHA-klasse (II/III), uddrivningsfraktion, nyrefunktion, tidligere diabetes eller hypertension, tidligere behandling for hjertesvigt og hjerteflimmer.

Neparvis forbedrede overlevelse med en signifikant reduktion i generel dødelighed på 2,8 % (Neparvis, 17 %, enalapril, 19,8 %). Den relative risikoreduktion var 16 % sammenlignet med enalapril (se Tabel 2).

Tabel 2 Behandlingseffekt for det primære sammensatte endepunkt, dets komponenter og generel dødelighed over en gennemsnitlig opfølgningstid på 27 måneder

	Neparvis N=4187 [#] n (%)	Enalapril N=4212 [#] n (%)	Hazard ratio (95% CI)	Relativ risiko- reduktion	p-værdi ***
Primært samlet endepunkt for CV død og hospitalsindlæggelse ved hjertesvigt*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Individuelle komponenter af det primære endepunkt					
CV død**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Første hospitalsindlæggelse ved hjertesvigt	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Sekundært endepunkt					
Total dødelighed	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

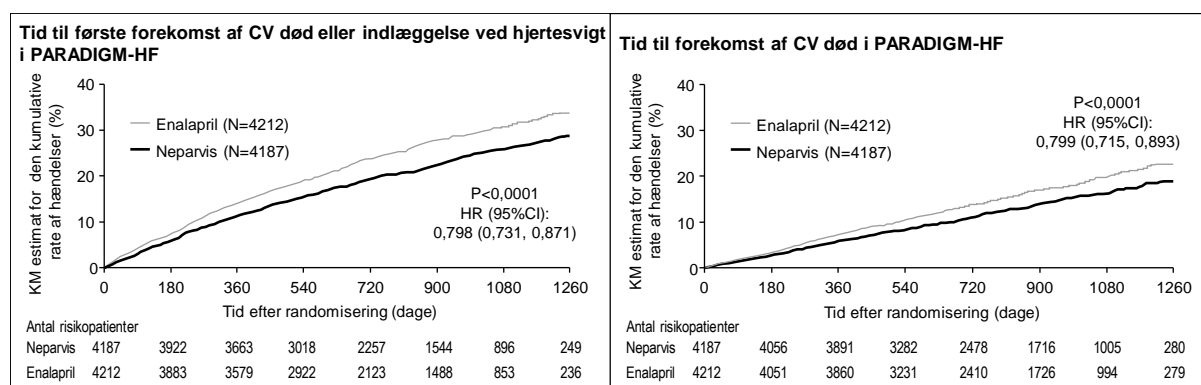
*Det primære endepunkt blev defineret som tid til første hændelse af CV død eller hospitalisering på grund af HF.

** CV død inkluderede alle patienter som døde op til cut-off dato uafhængigt af tidligere hospitalsindlæggelse.

***En-sidet p-værdi

Fuldt analysesæt

Figur 1 Kaplan-Meier kurver for det primære samlede endepunkt og komponenten CV død



TITRATION

TITRATION var et 12-ugers sikkerheds- og tolerabilitetsstudie hos 538 patienter med kronisk hjertesvigt (NYHA klasse II-IV) og systolisk dysfunktion (venstre ventrikel ejektionsfraktion ≤ 35 %), som ikke tidligere havde fået ACE-hæmmer eller ARB-behandling, eller som var på varierende doser af ACE-hæmmere eller ARB'er før studiestart. Patienterne fik en startdosis på 50 mg Neparvis 2 gange daglig, og blev titreret op til 100 mg 2 gange daglig, derefter til måldosis på 200 mg 2 gange daglig med enten et 3-ugers eller 6-ugers regime.

Flere patienter, som ikke tidligere havde været behandlet med ACE-hæmmer eller ARB, eller som var på lavdosisbehandling (svarende til <10 mg enalapril/dag), kunne opnå og vedligeholde 200 mg Neparvis ved optitrering over 6 uger (84,8 %) *versus* 3 uger (73,6 %). Samlet nåede 76 % af patienterne op på Neparvis' måldosis 200 mg to gange daglig og kunne vedligeholde den uden afbrydelse eller nedtitrering i studieperioden på 12 uger.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultater af studier med Neparvis i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af hjertesvigt (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Valsartan indeholdt i Neparvis har en højere biotilgængelighed end valsartan i andre markedsførte tabletformuleringer; 26 mg, 51 mg og 103 mg valsartan i Neparvis svarer til henholdsvis 40 mg, 80 mg og 160 mg valsartan i andre markedsførte tabletformuleringer.

Absorption

Efter oral administration omdannes Neparvis til valsartan og prodrugget sacubitril. Sacubitril metaboliseres videre til den aktive metabolit LBQ657. Peak plasmakoncentrationerne opnås efter henholdsvis 2 timer, 1 time og 2 timer. Den absolutte orale biotilgængelighed af sacubitril og valsartan er bestemt til højere end hhv. 60 % og 23 %.

Efter indgift 2 gange daglig nås *steady-state* niveauer af sacubitril, LBQ657 og valsartan på 3 dage. Sacubitril og valsartan akkumuleres ikke signifikant under *steady-state*, mens LBQ657 akkumuleres 1,6 gange. Administration sammen med mad har ingen klinisk signifikant indflydelse på den systemiske optagelse af sacubitril, LBQ657 og valsartan. Neparvis kan gives sammen med eller uden mad.

Fordeling

Sacubitril, LBQ657 og valsartan er bundet til proteiner i udstrakt grad (94-97 %). Vurderet ud fra sammenligning af plasma- og CSF-koncentrationer passerer LBQ657 blodhjernebarrieren i begrænset omfang (0,28 %). Det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen for valsartan og sacubitril var henholdsvis 75 liter og 103 liter.

Biotransformation

Sacubitril omdannes nemt til LBQ657 af carboxylesterase 1b og 1c; LBQ657 metaboliseres ikke yderligere i signifikant udstrækning. Valsartan metaboliseres kun i ringe grad, kun omkring 20 % af dosis genfindes som metabolitter. Der er fundet lave koncentrationer (<10 %) af en hydroxylmetabolit af valsartan i plasma.

Da CYP-enzymmedieret metabolisme af sacubitril og valsartan er minimal, forventes administration sammen med CYP-enzymmer ikke at influere på farmakokinetikken.

Elimination

Efter oral administration udskilles 52-68 % af sacubitril (primært som LBQ657) og ~13 % af valsartan og dets metabolitter i urinen; 37-48 % af sacubitril (primært som LBQ657) og 86 % af valsartan og dets metabolitter udskilles i fæces.

Sacubitril, LBQ657 og valsartan elimineres fra plasma med en gennemsnitlig halveringstid ($T_{1/2}$) på henholdsvis omkring 1,43 timer, 11,48 timer og 9,90 timer.

Linearitet/non-linearitet

Der er nogenlunde lineær farmakokinetik af sacubitril, LBQ657 og valsartan i et dosisinterval af Neparvis mellem 24 mg sacubitril/26 mg valsartan og 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

Særlige populationer

Ældre patienter

Optagelsen af LBQ657 og valsartan er øget med henholdsvis 42 % og 30 % hos patienter over 65 år sammenlignet med yngre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Der sås korrelation mellem nyrefunktion og systemisk optag for LBQ657 hos patienter med let til svært nedsat nyrefunktion. Eksponering for LBQ657 hos patienter med moderat ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og svært nedsat nyrefunktion ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) var 1,4 gange og 2,2 gange højere sammenlignet med patienter med let nedsat nyrefunktion ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), som udgjorde den største gruppe af patienter, der deltog i PARADIGM-HF). Eksponeringen for valsartan var sammenlignelig hos patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med let nedsat nyrefunktion. Der er ikke udført studier hos patienter i dialyse. Da LBQ657 og valsartan er bundet til plasmaprotein i høj grad, er det ikke sandsynligt, at det kan fjernes effektivt ved dialyse.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion øgedes optagelsen af sacubitril med 1,5 og 3,4 gange, LBQ657 øgedes med 1,5 og 1,9 gange, og valsartan øgedes med henholdsvis 1,2 gange og 2,1 gange, sammenlignet med matchende raske forsøgspersoner. Optagelse af frit LBQ657 øgedes dog hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion henholdsvis 1,47 og 3,08 gange, og optagelse af frit valsartan øgedes med henholdsvis 1,09 gange og 2,20 gange sammenlignet med matchende raske forsøgspersoner. Neparvis er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, biliær cirrhose eller cholestase (se pkt. 4.3 og 4.4).

Køn

Neparvis' (sacubitril, LBQ657 og valsartan) farmakokinetik er den samme hos mænd og kvinder.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data (inklusive studier med komponenterne sacubitril og valsartan og/eller Neparvis) viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt fertilitet.

Fertilitet, reproduktion og udvikling

Behandling med Neparvis under organdannelsen resulterede i øget embryoføtal dødelighed hos rotter ved doser $\geq 49 \text{ mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/dag}$ ($\leq 0,72$ gange den maksimalt anbefalede dosis til mennesker [MRHD] vurderet ud fra AUC) og kaniner ved doser $\geq 4,9 \text{ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag}$ (henholdsvis 2 gange og 0,03 gange MHRD vurderet ud fra AUC for valsartan og LBQ657). Med baggrund i en lille forekomst af føtal hydrocephali relateret til maternelle toksiske doser, som sås hos kaniner ved en Neparvisdosis $\geq 4,9 \text{ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag}$, er

Neparvis teratogent. Kardiovaskulære abnormaliteter (hovedsageligt kardiomegali) blev observeret hos kaninfostre ved en non-toksisk dosis for moderen (1,46 mg sacubitril/1,54 mg valsartan/kg/dag). En let øgning i to føtale, skeletale variationer (misdannet sternebra, tvedelt knogledannelse af sternebra) blev observeret hos kaniner ved en dosis af Neparvis på 4,9 mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/dag. De negative embryoføtale virkninger af Neparvis er relateret til angiotensin-receptor-antagonistvirkningen (se pkt. 4.6).

Behandling af kaniner med sacubitril i doser relateret til maternel toksicitet (500 mg/kg/dag; 5,7 gange MRHD baseret på LBQ657 AUC) under organdannelse resulterede i embryoføtal dødelighed og embryoføtal toksicitet (nedsat føtal legemsvægt og derfor knogledannelse) hos kaniner med doser relateret til maternel toksicitet (500 mg/kg/dag; 5,7 gange MRHD) baseret på LBQ657 AUC). En let generel forsinkelse i knogledannelse blev observeret ved doser på >50 mg/kg/dag. Dette fund er ikke vurderet som værende kritisk. Der er ikke set tegn på embryoføtal toksicitet eller teratogenicitet hos rotter behandlet med sacubitril. Den embryoføtale no observed adverse effect level (NOAEL) for sacubitril var mindst 750 mg/kg/dag hos rotter og 200 mg/kg/dag hos kaniner (2,2 gange MRHD baseret på LBQ657 AUC).

Pre- og postnatale udviklingsstudier hos rotter udført med sacubitril i høje doser, op til 750 mg/kg/dag (2,2 gange MRHD vurderet ud fra AUC) og valsartan i doser op til 600 mg/kg/dag (0,86 gange MRHD vurderet ud fra AUC), tyder på, at behandling med Neparvis under organdannelse, gestation og laktation kan påvirke ungerens udvikling og overlevelse.

Andre prækliniske fund

Neparvis

Neparvis' virkning på koncentrationen af amyloid- β i CSF og hjernevæv blev undersøgt hos unge (2-4 år gamle) cynomolgus aber behandlet med Neparvis (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg/dag) i to uger. I dette studie var CSF A β clearance hos cynomolgus aber reduceret, idet CSF A β 1-40, 1-42 og 1-38 niveauer øgedes. Der var ingen tilsvarende øgning i A β -niveau i hjernen. Der sås ingen øgning i CSF A β 1-40 og 1-42 i et 2-ugers studie hos raske forsøgspersoner (se pkt. 5.1). Ydermere var der ingen tegn på forekomst af amyloid plaques i hjernen hos cynomolgus aber, der blev behandlet med Neparvis 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg/dag i 39 uger i et toksikologisk studie. Dog blev indholdet af amyloid ikke målt kvantitativt i dette studie.

Sacubitril

Hos unge rotter behandlet med sacubitril (dag 7 til 70 postnatale), var der en nedsættelse i aldersrelateret udvikling af knoglemasse og knoglelængdevækst. Et studie på voksne rotter viste kun minimal forbigående hæmmende virkning på knoglemineraltæthed men ikke på nogen anden relevant parameter for knoglevækst, hvilket antyder at sacubitril ikke har nogen relevant virkning på knoglerne i den voksne patientpopulation under normale omstændigheder. Det kan dog ikke udelukkes, at sacubitril har en let forbigående påvirkning i den tidlige helingsfase af frakturer hos voksne.

Valsartan

Hos unge rotter behandlet med valsartan (dag 7 til 70 postnatale) i doser så lave som 1 mg/kg/dag gav irreversible nyreforandringer bestående af tubulær nefropati (sometider ledsaget af tubulær epitelnekrose) og udvidelse af nyrebækkenet. Disse nyreforandringer kan skyldes en forventet øget farmakologisk virkning af angiotensinkonverterende enzymhæmmere og angiotensin II type-1 blokkere; sådanne virkninger er set, hvis rotter behandles under de første 13 levedøgn. Denne periode svarer til 36 ugers graviditet hos mennesker, hvilket lejlighedsvis kan øges op til 44 uger efter befrugtning hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Lavsubstitueret hydroxypropylcellulose
Crospovidon, type A
Magnesiumstearat
Talcum
Kolloid, vandfri silica

Filmovertræk

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter
Hypromellose, substitutionstype 2910 (3 mPa s)
Titaniumdioxid (E171)
Macrogol 4000
Talcum
Rød jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)

Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter
Hypromellose, substitutionstype 2910 (3 mPa s)
Titaniumdioxid (E171)
Macrogol 4000
Talcum
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)

Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter
Hypromellose, substitutionstype 2910 (3 mPa s)
Titaniumdioxid (E171)
Macrogol 4000
Talcum
Rød jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige temperaturmæssige opbevaringsforhold for dette lægemiddel.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVDC/Aluminium blistre. En blister indeholder enten 10 eller 14 filmovertrukne tabletter.

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter

Pakningsstørrelser: 14, 20, 28 eller 56 filmovertrukne tabletter og multipakninger indeholdende 196 (7x28) filmovertrukne tabletter.

Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter

Pakningsstørrelser: 14, 20, 28 eller 56 filmovertrukne tabletter og multipakninger indeholdende 168 (3x56) eller 196 (7x28) filmovertrukne tabletter.

Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter

Pakningsstørrelser: 14, 20, 28 eller 56 filmovertrukne tabletter og multipakninger indeholdende 168 (3x56) eller 196 (7x28) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter

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

Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter

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

Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

26. maj 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Betingelser for markedsføringstilladelse	Tidsfrist																																				
Indehaverne af markedsføringstilladelse skal sikre, at fremstillingsprocesserne for de stoffer, der anvendes i deres lægemidler, gennemgås for den mulige risiko for dannelse af <i>N</i> -nitrosaminer og ændres i nødvendigt omfang for at minimere nitrosamin-forureningen mest muligt.	Senest to år efter Kommissionens afgørelse																																				
Indehaverne af markedsføringstilladelse skal for alle <i>N</i> -nitrosaminer sikre, at der indføres en kontrolstrategi for de batcher af stoffer, der anvendes i deres lægemidler.	På tidspunktet for Kommissionens afgørelse																																				
<p>For <i>N</i>-nitrosodimethylamin (NDMA) og <i>N</i>-nitrosodiethylamin (NDEA) skal indehaverne af markedsføringstilladelse indføre følgende specifikationer for stoffet:</p> <p>1) De nedenfor angivne grænseværdier for NDMA og NDEA bør implementeres i løbet af en overgangsperiode på to år:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Aktivt stof*</th> <th>Maksimal daglig dosis (mg)</th> <th>NDEA Grænseværdi (ng/dag)</th> <th>NDEA Grænseværdi i ppm i det aktive stof</th> <th>NDMA Grænseværdi (ng/dag)</th> <th>NDMA Grænseværdi i ppm i det aktive stof</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valsartan</td> <td>320</td> <td>26,5</td> <td>0,082</td> <td>96,0</td> <td>0,300</td> </tr> <tr> <td>Losartan</td> <td>150</td> <td>26,5</td> <td>0,177</td> <td>96,0</td> <td>0,640</td> </tr> <tr> <td>Olmesartan</td> <td>40</td> <td>26,5</td> <td>0,663</td> <td>96,0</td> <td>2,400</td> </tr> <tr> <td>Irbesartan</td> <td>300</td> <td>26,5</td> <td>0,088</td> <td>96,0</td> <td>0,320</td> </tr> <tr> <td>Candesartan</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Disse grænseværdier gælder ikke batcher, hvor mere end ét af ovenstående <i>N</i>-nitrosaminer er identificeret samtidigt; sådanne batcher bør afvises.</p> <p>2) Efter overgangsperioden på to år bør en grænseværdi for NDMA og NDEA på højst 0,03 ppm implementeres.</p>	Aktivt stof*	Maksimal daglig dosis (mg)	NDEA Grænseværdi (ng/dag)	NDEA Grænseværdi i ppm i det aktive stof	NDMA Grænseværdi (ng/dag)	NDMA Grænseværdi i ppm i det aktive stof	Valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300	Losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640	Olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400	Irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320	Candesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000	<p>På tidspunktet for Kommissionens afgørelse</p> <p>Senest to år efter Kommissionens afgørelse</p>
Aktivt stof*	Maksimal daglig dosis (mg)	NDEA Grænseværdi (ng/dag)	NDEA Grænseværdi i ppm i det aktive stof	NDMA Grænseværdi (ng/dag)	NDMA Grænseværdi i ppm i det aktive stof																																
Valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300																																
Losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640																																
Olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400																																
Irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320																																
Candesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter
sacubitril/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 24 mg/26 mg tablet indeholder 24,3 mg sacubitril og 25,7 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

14 filmovertrukne tabletter
20 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1103/001	28 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1103/008	14 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1103/009	20 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1103/010	56 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Neparvis 24 mg/26 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter
sacubitril/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 24 mg/26 mg tablet indeholder 24,3 mg sacubitril og 25,7 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Multipakning: 196 (7 pakninger med 28) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1103/017 196 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Neparvis 24 mg/26 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter
sacubitril/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 24 mg/26 mg tablet indeholder 24,3 mg sacubitril og 25,7 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

28 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1103/017 196 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Neparvis 24 mg/26 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Neparvis 24 mg/26 mg tabletter
sacubitril/valsartan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter
sacubitril/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 49 mg/51 mg tablet indeholder 48,6 mg sacubitril og 51,4 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

14 filmovertrukne tabletter
20 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1103/002	28 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1103/003	56 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1103/011	14 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1103/012	20 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Neparvis 49 mg/51 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter
sacubitril/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 49 mg/51 mg tablet indeholder 48,6 mg sacubitril og 51,4 mg valsartan (som sacubitril valsartan natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Multipakning: 168 (3 pakninger med 56) filmovertrukne tabletter

Multipakning: 196 (7 pakninger med 28) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1103/004	168 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1103/013	196 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Neparvis 49 mg/51 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter
sacubitril/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 49 mg/51 mg tablet indeholder 48,6 mg sacubitril og 51,4 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

28 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.
56 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1103/004	168 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1103/013	196 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Neparvis 49 mg/51 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Neparvis 49 mg/51 mg tabletter
sacubitril/valsartan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter
sacubitril/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 97 mg/103 mg tablet indeholder 97,2 mg sacubitril og 102,8 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

14 filmovertrukne tabletter
20 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1103/005	28 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1103/006	56 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1103/014	14 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1103/015	20 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Neparvis 97 mg/103 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter
sacubitril/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 97 mg/103 mg tablet indeholder 97,2 mg sacubitril og 102,8 mg valsartan (som sacubitril valsartan natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Multipakning: 168 (3 pakninger med 56) filmovertrukne tabletter

Multipakning: 196 (7 pakninger med 28) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1103/007	168 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1103/016	196 film-coated tablets

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Neparvis 97 mg/103 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter
sacubitril/valsartan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 97 mg/103 mg tablet indeholder 97,2 mg sacubitril og 102,8 mg valsartan (som sacubitril-valsartan- natriumsaltkompleks).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

28 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

56 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1103/007	168 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1103/016	196 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Neparvis 97 mg/103 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Neparvis 97 mg/103 mg tabletter
sacubitril/valsartan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter
Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter
Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter
sacubitril/valsartan

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Neparvis
3. Sådan skal du tage Neparvis
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Neparvis er et lægemiddel kendt som en angiotensinreceptor-nepriylsindhæmmer. Det består af to aktive stoffer, sacubitril og valsartan.

Neparvis anvendes til behandling af en langvarig type af hjertesvigt hos voksne.

Denne type hjertesvigt opstår, når hjertet er svagt og ikke kan pumpe nok blod til lungerne og resten af kroppen. De mest almindelige symptomer på hjertesvigt er åndenød, mathed, træthed og hævelse af ankler.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Neparvis

Tag ikke Neparvis:

- hvis du er allergisk over for sacubitril, valsartan eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Hvis du tror, at du er allergisk over for noget af indholdet i denne medicin, skal du spørge lægen til råds, før du tager Neparvis.
- hvis du bruger en anden type af medicin, som kaldes en angiotensin-konverterings-enzymhæmmer (ACE-hæmmer) (fx enalapril, lisinopril eller ramipril). ACE-hæmmere bruges til at behandle for højt blodtryk eller hjertesvigt. Hvis du har taget en ACE-hæmmer, skal du vente i 36 timer efter at have taget den sidste dosis, før du begynder at tage Neparvis (se ”Brug af anden medicin sammen med Neparvis”).

- hvis du eller et familiemedlem nogensinde har haft en reaktion, som kaldes angioødem (hævelse af ansigt, læber, tunge og/eller hals, besvær med at trække vejret) når du har taget en ACE-hæmmer eller en angiotensin-receptorblokker (ARB) (som fx valsartan, telmisartan eller irbesartan).
- hvis du har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du bliver behandlet med et blodtrykssænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren (se ”Brug af anden medicin sammen med Neparvis”).
- hvis du har en alvorlig leversygdom.
- hvis du er gravid og er mere end 3 måneder henne (det er også bedst at undgå denne medicin i den tidlige graviditet, se ”Graviditet og amning”).

Hvis noget af ovenstående passer på dig, må du ikke tage Neparvis, før du har talt med din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken før du tager Neparvis:

- hvis du bliver behandlet med en angiotensin-receptorblokker (ARB) eller aliskiren (se ”Tag ikke Neparvis”).
- hvis du nogensinde har haft angioødem (se ”Tag ikke Neparvis” og punkt 4 ”Bivirkninger”).
- hvis du har et lavt blodtryk eller tager anden medicin, som kan nedsætte dit blodtryk (fx et vanddrivende middel) eller lider af opkastning eller diarré, især hvis du er 65 år eller derover, eller hvis du har en nyresygdom eller lavt blodtryk.
- hvis du har en alvorlig nyresygdom.
- hvis du er dehydreret
- hvis du har en forsnævret nyrearterie.
- hvis du har en leversygdom.

Din læge vil måske regelmæssigt undersøge mængden af kalium i dit blod i løbet af din behandling med Neparvis.

Hvis noget af ovenstående passer på dig, skal du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Neparvis.

Børn og unge

Dette lægemiddel bør ikke bruges til børn (under 18 år). Grunden er, at der ikke er gennemført forsøg for denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Neparvis

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Det kan være nødvendigt at ændre dosis, tage andre forholdsregler eller endda stoppe brugen af et af lægemidlerne. Dette er særlig vigtigt for følgende lægemidler:

- ACE-hæmmere. Tag ikke Neparvis sammen med ACE-hæmmere. Hvis du har taget en ACE-hæmmer, skal du vente i 36 timer efter at have taget den sidste dosis ACE-hæmmer, før du kan starte med at tage Neparvis (se ”Tag ikke Neparvis”). Hvis du stopper med at tage Neparvis, skal du vente i 36 timer efter at have taget din sidste dosis Neparvis, før du må begynde at tage en ACE-hæmmer.
- anden medicin brugt til at behandle hjertesvigt eller til at sænke blodtrykket, som fx angiotensin-receptorblokker eller aliskiren (se ”Tag ikke Neparvis”).
- nogle lægemidler kendt som statiner, der bruges til at sænke høje kolesteroltal (fx atorvastatin).
- sildenafil, som er et lægemiddel, der bruges til at behandle rejsningsproblemer eller for højt blodtryk i lungerne.
- lægemidler, som øger mængden af kalium i blodet. Disse omfatter kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, kaliumbesparende lægemidler og heparin.
- smertestillende medicin af den type, der kaldes non-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) eller selektive cyclooxygenase-2 (Cox-2) hæmmere. Hvis du tager noget af dette, vil din læge måske ønske at kontrollere din nyrefunktion, når du starter eller ved justering af behandlingen (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”).
- lithium, et lægemiddel som bruges til at behandle visse typer psykiatiske sygdomme.

- furosemid, som er et vanddrivende lægemiddel, der bruges til forøge den mængde af urin, du producerer.
- nitroglycerin, som er et lægemiddel, der bruges til behandling af angina.
- visse typer antibiotika (rifamycingruppen), ciclosporin (bruges til at forebygge afstødning af transplanterede organer) eller antivirale midler, som fx ritonavir (bruges til behandling af HIV/AIDS).
- metformin, som er et lægemiddel, der bruges til behandling af sukkersyge.

Hvis noget af ovenstående passer på dig, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet før du tager Neparvis.

Graviditet og amning

Graviditet

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror, du er (eller planlægger at blive) gravid. Din læge vil normalt råde dig til at stoppe med at tage denne medicin, før du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid og vil råde dig til at tage en anden medicin end Neparvis. Denne medicin bør ikke bruges i den tidlige fase af graviditeten, og den må ikke tages, når du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan føre til alvorlig skade på din baby, hvis den bruges efter tredje måned i graviditetsforløbet.

Amning

Neparvis frarådes til mødre, som ammer. Tal med din læge, hvis du ammer eller skal til at starte amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Før du kører bil, bruger værktøj eller betjener maskiner eller udfører andre aktiviteter, som kræver koncentration, skal du sikre dig, at du ved, hvordan Neparvis påvirker dig. Hvis du føler dig svimmel eller meget træt, mens du tager dette lægemiddel, må du ikke køre bil, cykle eller bruge noget værktøj eller maskiner.

3. Sådan skal du tage Neparvis

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Du vil normalt skulle starte med at tage 24 mg/26 mg eller 49 mg/51 mg to gange daglig (én tablet om morgenen og én tablet om aftenen). Din læge vil bestemme din nøjagtige startdosis baseret på, hvilken medicin du tidligere har taget. Din læge vil derefter justere dosis afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen, indtil den bedste dosis for dig er fundet.

Den normalt anbefalede vedligeholdelsesdosis er 97 mg/103 mg to gange daglig (én tablet om morgenen og én tablet om aftenen).

Patienter, der tager Neparvis, kan få lavt blodtryk (svimmelhed, uklarhed), et højt niveau af kalium i blodet (som bliver opdaget, når din læge tager en blodprøve) eller nedsat nyrefunktion. Hvis dette sker, kan din læge vælge at nedsætte dosis af eventuel anden medicin, du tager, nedsætte dosis af Neparvis midlertidigt, eller fuldstændigt stoppe din behandling med Neparvis.

Synk tabletten med et glas vand. Du kan tage Neparvis med eller uden mad.

Hvis du har taget for meget Neparvis

Hvis du ved et uheld har taget for mange Neparvis-tabletter, eller hvis nogen anden har taget dine tabletter, skal du kontakte din læge så hurtigt som muligt. Hvis du bliver voldsomt svimmel og/eller besvimer, skal du fortælle det til din læge hurtigst muligt og lægge dig ned.

Hvis du har glemt at tage Neparvis

Det anbefales, at tage medicinen på samme tidspunkt hver dag. Hvis du imidlertid har glemt at tage en dosis, skal du tage den næste på det planlagte tidspunkt for næste dosis. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Neparvis

Hvis du stopper behandlingen med Neparvis, kan din tilstand forværres. Stop ikke med at tage din medicin, med mindre din læge har bedt dig om det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige.

- Stop med at tage Neparvis og søg straks læge, hvis du mærker hævelse af ansigt, læber, tunge og/eller hals, som kan give vejrtrækningsbesvær eller synkebesvær. Dette kan være tegn på angioødem (en ikke almindelig bivirkning, der kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).

Andre bivirkninger:

Hvis nogle af de bivirkninger, som er angivet nedenfor, bliver alvorlige, så fortæl det til din læge eller apotekspersonalet.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- lavt blodtryk (svimmelhed, uklarhed)
- højt indhold af kalium i blodet (påvist i en blodprøve)
- nedsat nyrefunktion

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- hoste
- svimmelhed
- diarré
- lavt niveau af røde blodlegemer (påvist i en blodprøve)
- træthed
- (akut) nyresvigt (alvorlig nyresygdom)
- lavt indhold af kalium i blodet (påvist i en blodprøve)
- hovedpine
- besvimelse
- svaghed
- føle sig syg (kvalme)
- lavt blodtryk (svimmelhed, uklarhed) ved skift fra siddende eller liggende til stående stilling
- gastritis (mavesmerter, kvalme)
- følelse af, at alt drejer rundt
- lavt blodsukkerniveau (påvist i en blodprøve)

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- allergisk reaktion med udslæt og kløe
- svimmelhed ved skift fra siddende til stående stilling

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakning og blister efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Brug ikke en Neparvis-pakning, som er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Neparvis indeholder:

- Aktive stoffer: sacubitril og valsartan.
 - Hver 24 mg/26 mg filmovertrukken tablet indeholder 24,3 mg sacubitril og 25,7 mg valsartan (som sacubitril-valsartan- natriumsaltkompleks).
 - Hver 49 mg/51 mg filmovertrukken tablet indeholder 48,6 mg sacubitril og 51,4 mg valsartan (sacubitril-valsartan-som natriumsaltkompleks).
 - Hver 97 mg/103 mg filmovertrukken tablet indeholder 97,2 mg sacubitril og 102,8 mg valsartan (som sacubitril-valsartan-natriumsaltkompleks).
- Øvrige indholdsstoffer i tabletkernen er mikrokrystallinsk cellulose, lavsubstitueret hydroxypropylcellulose, crospovidon, magnesiumstearat, talcum og silica, kolloid vandfri.
- Overtrækket for 24 mg/26 mg og 97 mg/103 mg tabletterne indeholder hypromellose, titandioxid (E171), Macrogol 4000, talcum, rød jernoxid (E172), og sort jernoxid (E172).
- Overtrækket for 49 mg/51 mg tabletten indeholder hypromellose, titandioxid (E171), Macrogol 4000, talcum, rød jernoxid (E172) og gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Neparvis 24 mg/26 mg filmovertrukne tabletter er violet-hvide ovale tabletter med "NVR" på den ene side og "LZ" på den anden side. Tabletdimensioner: ca. 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg filmovertrukne tabletter er svagt gule ovale tabletter med "NVR" på den ene side og "L1" på den anden side. Tabletdimensioner: ca. 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg filmovertrukne tabletter er lyserøde ovale tabletter med "NVR" på den ene side og "L11" på den anden side. Tabletdimensioner: ca. 15,1 mm x 6,0 mm.

Tabletterne leveres i PVC/PVDC/Aluminiumsblisterpakninger med 14, 20, 28 eller 56 tabletter og multipakninger med 196 tabletter (7 pakninger med 28 tabletter). 49 mg/51 mg og 97 mg/103 mg tabletterne findes også i multipakninger med 168 tabletter (3 pakninger med 56 tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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 Blatics 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.