

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Neparvis 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Neparvis 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Neparvis 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Neparvis 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 24,3 mg sakubitriili (*sacubitrilum*) ja 25,7 mg valsartaani (*valsartanum*) (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

Neparvis 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 48,6 mg sakubitriili (*sacubitrilum*) ja 51,4 mg valsartaani (*valsartanum*) (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

Neparvis 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 97,2 mg sakubitriili (*sacubitrilum*) ja 102,8 mg valsartaani (*valsartanum*) (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Neparvis 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatuvioletne, ovaalne, kaksikkumer, kaldservadega, poolitusjooneta õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "NVR" ja teisel küljel "LZ". Tableti ligikaudsed mõõtmed on 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatukollane, ovaalne, kaksikkumer, kaldservadega, poolitusjooneta õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "NVR" ja teisel küljel "L1". Tableti ligikaudsed mõõtmed on 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleroosa, ovaalne, kaksikkumer, kaldservadega, poolitusjooneta, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "NVR" ja teisel küljel "L11". Tableti ligikaudsed mõõtmed on 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Neparvis on näidustatud täiskasvanute raviks, kellel esineb sümptomaatiline südamepuudulikkus koos väljutusfraktsiooni vähenemisega (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Neparvis'e soovitatav algannus on üks 49 mg/51 mg tablett kaks korda ööpäevas, välja arvatud allpool kirjeldatud olukordades. Annust tuleb 2...4 nädala pärast kahekordistada, et saavutada eesmärkannus üks 97 mg/103 mg tablett kaks korda ööpäevas vastavalt patsiendi taluvusele (vt lõik 5.1).

Kui patsiendil on probleeme taluvusega (süstoolne vererõhk ≤ 95 mmHg, sümptomaatiline hüpotensioon, hüperkaleemia, neerufunktsiooni häired), on soovitatav kaasuva ravi kohandamine, ajutine Neparvis'e annuse vähendamine või Neparvis-ravi katkestamine (vt lõik 4.4).

PARADIGM-HF uuringus kasutati Neparvis't kombinatsioonis teiste südamepuudulikkuse ravimeetmetega, Neparvis asendas ravisekeemis AKE inhibiitorit või teist angiotensiini retseptori blokaatorit (ARB) (vt lõik 5.1). Andmed on piiratud patsientide kohta, keda hetkel ei ravita AKE inhibiitori ega ARBiga või kes kasutavad neid ravimeid väikeses annuses, seetõttu on nendel patsientidel Neparvis'e soovitatav algannus 24 mg/26 mg kaks korda ööpäevas ning annust tuleb aeglaselt suurendada (kahekordistada iga 3...4 nädala järel) (vt „Titration“ lõigus 5.1).

Ravi ei tohi alustada, kui seerumi kaaliumisisaldus on $>5,4$ mmol/l või süstoolne vererõhk on <100 mmHg (vt lõik 4.4). Patsientidel, kelle süstoolne vererõhk on ≥ 100 kuni 110 mmHg, tuleb kaaluda algannusena 24 mg/26 mg kaks korda ööpäevas.

Neparvis't ei tohi samaaegselt kasutada AKE inhibiitori ega ARBiga. AKE inhibiitoriga kooskasutamisel esineva angioödeemi riski tõttu ei tohi Neparvis-ravi alustada enne kui on möödunud vähemalt 36 tundi ravi katkestamisest AKE inhibiitoriga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).

Neparvis'es sisalduv valsartaan on parema biosaadavusega kui teistes turulolevates tabletiivormides (vt lõik 5.2).

Kui annus jääb võtmata, tuleb patsiendil uus annus võtta järgmisel ettenähtud manustamiskorral.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annus peab olema vastavuses eaka patsiendi neerufunktsiooniga.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] 60...90 ml/min/1,73 m²) neerupuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka neerupuudulikkusega (eGFR 30...60 ml/min/1,73 m²) patsientidel tuleb kaaluda algannusena 24 mg/26 mg kaks korda ööpäevas. Kuna raske neerupuudulikkusega (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) patsientidega on kliiniline kogemus piiratud (vt lõik 5.1), tuleb nendel patsientidel Neparvis't kasutada ettevaatusega ning soovitatav algannus on 24 mg/26 mg kaks korda ööpäevas. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidega puudub kliiniline kogemus ning Neparvis'e kasutamine ei ole soovitatav.

Maksakahjustus

Kerge maksapuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (Child-Pugh klass A). Kliiniline kogemus on piiratud mõõduka maksapuudulikkusega (Child-Pugh klass B) patsientidega või patsientidega, kellel ASAT/ALAT väärtus on rohkem kui kaks korda üle normi ülemise piiri. Nendel

patsientidel tuleb Neparvis't kasutada ettevaatusega ja soovitatav algannus on 24 mg/26 mg kaks korda ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Neparvis on vastunäidustatud raske maksapuudulikkuse, biliaarse tsirroosi või kolestaasiga patsientidele (Child-Pugh klass C) (vt lõik 4.3).

Lapsed

Neparvis'e ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Neparvis't võib manustada toiduga koos või ilma (vt lõik 5.2). Tabletid tuleb alla neelata koos klaasitäie veega.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
- Samaaegne kasutamine AKE inhibiitoritega (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Neparvis't ei tohi manustada enne, kui ravi lõpetamisest AKE inhibiitoriga on möödunud 36 tundi.
- Anamneesis eelneva AKE inhibiitorravi või ARB-raviga seotud angioödeem (vt lõik 4.4).
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem (vt lõik 4.4).
- Samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega diabeedi või neerukahjustusega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] <60 ml/min/1,73 m²) patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- Raske maksapuudulikkus, biliaarne tsirroos ja kolestaas (vt lõik 4.2).
- Raseduse teine või kolmas trimester (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

- Angioödeemi tekkeriski tõttu on Neparvis'e ja AKE inhibiitori kooskasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ravi Neparvis'ega ei tohi alustada enne 36 tunni möödumist AKE inhibiitori viimase annuse manustamisest. Kui ravi Neparvis'ega lõpetatakse, ei tohi AKE inhibiitori manustamist alustada enne 36 tunni möödumist Neparvis'e viimase annuse manustamisest (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.5).
- Neparvis'e ja otseste reniini inhibiitorite, nagu aliskireen, kooskasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Neparvis'e ja aliskireeni kooskasutamine on vastunäidustatud diabeedi või neerukahjustusega (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.5).
- Neparvis sisaldab valsartaani ja seetõttu tõttu ei tohi seda kasutada koos teiste ARBi sisaldavate ravimitega (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Hüpotensioon

Ravi tohib alustada, kui süstoolne vererõhk on ≥ 100 mmHg. Uuritud ei ole patsiente, kelle süstoolne vererõhk on <100 mmHg (vt lõik 5.1). Kliinilistes uuringutes on Neparvis'ega ravitud patsientidel kirjeldatud sümptomaatilise hüpotensiooni juhtusid (vt lõik 4.8), eriti ≥ 65 -aastastel patsientidel, neeruhaigusega patsientidel ning madala süstoolse vererõhuga (<112 mmHg) patsientidel. Ravi alustamisel või Neparvis'e annuse tiitrimisel tuleb vererõhku regulaarselt jälgida. Hüpotensiooni tekkimisel on soovitatav ajutine annuse vähendamine või Neparvis-ravi katkestamine (vt lõik 4.2). Kaaluda tuleb diureetikumide ja samaaegselt kasutatavate antihüpertensiivsete ravimite annuse kohandamist ning hüpotensiooni muude põhjuste (nt hüpovoleemia) ravi. Sümptomaatiline hüpotensioon tekib suurema tõenäosusega patsiendil, kelle organismi vedelikumaht on vähenenud, näiteks diureetilise ravi, soolapiiranguga dieedi, kõhulahtisuse või oksendamise tõttu.

Naatriumisalduse ja/või vedelikumahu vähenemine tuleb korrigeerida enne Neparvis-ravi alustamist, kuid korrigeerivaid meetmeid tuleb hoolega kaaluda vedeliku ülekoormuse tekkeriski suhtes.

Neerufunktsiooni häired

Südamepuudulikkusega patsientide hindamisel tuleb alati hinnata ka neerufunktsiooni. Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel on suurem risk hüpotensiooni tekkeks (vt lõik 4.2). Raske neerupuudulikkusega patsientide (hinnatud GFR <30 ml/min/1,73m²) kohta on kliiniline kogemus väga piiratud ning nendel patsientidel võib olla suurem risk hüpotensiooni tekkeks (vt lõik 4.2). Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidega puudub kliiniline kogemus ning Neparvis'e kasutamine ei ole soovitatav.

Neerufunktsiooni halvenemine

Neparvis'e kasutamine võib olla seotud neerufunktsiooni langusega. Risk võib veelgi suureneda dehüdratatsiooni korral ja samaaegsel mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) kasutamisel (vt lõik 4.5). Patsientidel, kellel tekib kliiniliselt oluline neerufunktsiooni langus, tuleb kaaluda annuse järk-järgulist vähendamist.

Hüperkaleemia

Ravi ei tohi alustada, kui seerumi kaaliumisisaldus on 5,4 mmol/l. Neparvis'e kasutamine võib olla seotud hüperkaleemia tekkeriski suurenemisega, kuigi esineda võib ka hüpokaleemia (vt lõik 4.8). Soovitatav on seerumi kaaliumisisalduse jälgimine, eriti patsientidel, kellel esinevad sellised riskifaktorid nagu raske neerukahjustus, diabeet või hüpoaldosteronism või kelle toit sisaldab palju kaaliumi või kes kasutavad mineralokortikoidi antagonistide (vt lõik 4.2). Patsientidel, kellel tekib kliiniliselt oluline hüperkaleemia, tuleb kaaluda kaasuvate ravimite kohandamist või ajutist Neparvis'e annuse järk-järgulist vähendamist või katkestamist. Kui seerumi kaaliumisisaldus on >5,4 mmol/l, tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Angioödeem

Neparvis'ega ravitud patsientidel on kirjeldatud angioödeemi teket. Angioödeemi tekkimisel tuleb Neparvis'e kasutamine otsekohe lõpetada ning tagada sobiv ravi ja jälgimine kuni nähtude ja sümptomite täieliku ja püsiva taandumiseni. Manustamist ei tohi uuesti alustada. Kinnitatud angioödeemi juhtudel, kui turse on piirdunud näo ja huultega, on see üldiselt taandunud ilma ravita, kuigi sümptomeid on aidanud leevendada antihistamiinid.

Kõritursega seotud angioödeem võib lõppeda surmaga. Kui turses on haaratud keel, häälekõri või kõri, mis tõenäoliselt põhjustab hingamisteede obstruktsiooni, tuleb otsekohe alustada asjakohast ravi, nt adrenaliinilahusega 1 mg/1 ml (0,3..0,5 ml) ja/või hoida patsiendi hingamisteed avatuna.

Angioödeemi anamneesiga patsiente ei ole uuritud. Angioödeemi suurema tekkeriski tõttu peab Neparvis't nendel patsientidel kasutama ettevaatusega. Neparvis on vastunäidustatud patsientidel, kellel on anamneesis varasema AKE inhibiitori või ARBi kasutamisega seotud angioödeem või pärilik või idiopaatiline angioödeem (vt lõik 4.3).

Mustanahalistel patsientidel võib olla suurem eelsoodumus angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.8).

Neeruarteri stenoosiga patsiendid

Neparvis võib põhjustada vere urea- ja seerumi kreatiniinisalduse suurenemist patsientidel, kellel esineb kahe- või ühepoolne neeruarteri stenoos. Neeruarteri stenoosiga patsiente tuleb ravida ettevaatusega ning soovitatav on neerufunktsiooni jälgimine.

NYHA IV funktsionaalse klassi südamepuudulikkusega patsiendid

NYHA IV funktsionaalse klassi südamepuudulikkusega patsientidel tuleb alustada ravi Neparvis'ega ettevaatusega, sest selles patsiendirühmas on kliiniline kogemus piiratud.

B-tüüpi natriureetiline peptiid (BNP)

Neparvis on neprilüsiini substraat ning seetõttu ei ole Neparvis'ega ravi saavatel patsientidel BNP sobiv südamepuudulikkuse biomarker (vt lõik 5.1).

Maksakahjustusega patsiendid

Kliiniline kogemus on piiratud mõõduka maksapuudulikkusega (Child-Pugh klass B) patsientidega või patsientidega, kellel ASAT/ALAT väärtus on rohkem kui kaks korda üle normi ülemise piiri. Nendel patsientidel võib ravimi plasmakontsentratsioon suureneeda ning patsiendi ohutus ei ole tagatud. Seetõttu tuleb nendel patsientidel ravimit kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Neparvis on vastunäidustatud raske maksapuudulikkuse, biliaarse tsirroosi või kolestaasiga patsientidele (Child-Pugh klass C) (vt lõik 4.3).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed, mille tõttu on kooskasutamine vastunäidustatud

AKE inhibiitorid

Neparvis'e ja AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud, sest neprilüsiini (NEP) ja AKE samaaegse inhibeerimise tagajärjel võib suureneada angioödeemi tekkerisk. Ravi Neparvis'ega ei tohi alustada enne 36 tunni möödumist AKE inhibiitori viimase annuse manustamisest. Ravi AKE inhibiitoriga ei tohi alustada enne 36 tunni möödumist Neparvis'e viimase annuse manustamisest (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Aliskireen

Neparvis'e ja aliskireeni sisaldavate ravimite kooskasutamine on vastunäidustatud diabeedi või neerukahjustusega (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) patsientidel (vt lõik 4.3). Neparvis'e ja otseste reniini inhibiitorite, nagu aliskireen, kooskasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Neparvis'e ja aliskireeni kooskasutamine on tõenäoliselt seotud mõnede kõrvaltoimete suurema esinemissagedusega, näiteks hüpotensioon, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni vähenemine (sealhulgas äge neerupuudulikkus) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Koostoimed, mille tõttu ei ole samaaegne kasutamine soovitatav

Neparvis sisaldab valsartaani ja seetõttu ei tohi seda kasutada koos teiste ARBi sisaldavate ravimitega (vt lõik 4.4).

Koostoimed, mille korral on vajalik ettevaatus

OATP1B1 ja OATP1B3 substraadid, nt statiinid

In vitro andmed näitavad, et sakubitriil inhibeerib transportereid OATP1B1 ja OATP1B3. Neparvis võib seetõttu põhjustada OATP1B1 ja OATP1B3 substraatide, näiteks statiinide plasmakontsentratsiooni suurenemist. Manustamisel koos Neparvis'ega suurenesid atorvastatiini ja selle metaboliitide C_{max} väärtused kuni 2 korda ja AUC väärtused kuni 1,3 korda. Neparvis'e ja statiinide koosmanustamisel peab olema ettevaatlik. Simvastatiini ja Neparvis'e koosmanustamisel ei täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

PDE5 inhibiitorid, sealhulgas sildenafil

Sildenafilit ühekordse annuse lisamist Neparvis-ravile püsikontsentratsiooni seisundis hüpertensiooniga patsientidel seostati vererõhu oluliselt suurema langusega võrreldes Neparvis'e üksinda manustamisega. Seetõttu on vajalik ettevaatus sildenafili või mõne teise PDE5 inhibiitoriga

ravi alustamisel Neparvis-ravi saavatel patsientidel.

Kaalium

Kaaliumi säästvate diureetikumide (triamtereen, amiloriid), mineralokortikoidi antagonistide (nt spironolaktoon, eplerenoon), kaaliumipreparaatide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste ravimite (nagu hepariin) samaaegsel kasutamisel võib suurened kaaliumi ja kreatiniini sisaldus seerumis. Neparvis'e ja nimetatud preparaatide koosmanustamisel on soovitatav jälgida seerumi kaaliumisisaldust (vt lõik 4.4).

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid

Eakatel, vähenenud vedelikumahuga (sealhulgas diureetilist ravi saavatel) või neerufunktsiooni langusega patsientidel võib Neparvis'e ja MSPVAde samaaegsel kasutamisel suurened neerufunktsiooni halvenemise risk. Seetõttu on ravi alustamise või muutmise korral soovitatav kontrollida neerufunktsiooni Neparvis-ravi saavatel patsientidel, kes kasutavad samaaegselt MSPVAid (vt lõik 4.4).

Liitium

Liitiumi ja AKE inhibiitorite või angiotensiin II retseptori antagonistide samaaegsel kasutamisel on täheldatud seerumi liitiumisisalduse ja toksilisuse pöörduvat suurenemist. Neparvis'e ja liitiumi koostoimeid ei ole uuritud. Seetõttu ei soovitata neid koos kasutada. Kui kooskasutamine on vältimatu, on soovitatav seerumi liitiumisisalduse hoolikas jälgimine. Kui samaaegselt kasutatakse ka diureetikumi, võib eeldada liitiumimürgistuse riski suurenemist.

Furosemiid

Neparvis'e ja furosemiidi kooskasutamine ei mõjuta Neparvis'e farmakokineetikat, kuid vähendab furosemiidi C_{max} ja AUC väärtusi vastavalt 50% ja 28% võrra. Uriini kogus ei muutunud oluliselt, kuid 4 tunni möödumisel ning 24 tundi vältel pärast ravimite koosmanustamist vähenes uriiniga erituva naatriumi kogus. Neparvis'ega ravitud patsientidel ei muudetud furosemiidi keskmist ööpäevast annust uuringu PARADIGM-HF lõpuni.

Nitraadid, nt nitroglütseriin

Neparvis'e ja intravenoosselt manustatud nitroglütseriini kooskasutamisel ei esinenud koostoimeid, mis oleks seotud vererõhu langusega. Neparvis'e ja nitroglütseriini kooskasutamist seostati südame löögisageduse langusega 5 löögi võrra minutis võrreldes nitroglütseriini manustamisega ainsa ravimina. Sarnane toime südame löögisagedusele võib esineda, kui Neparvis't manustatakse koos sublingvaalsete, suukaudsete või transdermaalsete nitraatidega. Annuse kohandamine ei ole üldiselt vajalik.

OATP ja MRP2 transporterid

Sakubitriili aktiivne metaboliit (LBQ657) ja valsartaan on OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ja OAT3 substraadid; valsartaan on ka MRP2 substraat. Seetõttu võib Neparvis'e samaaegsel manustamisel koos OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (nt rifampitsiin, tsüklosporiin), OAT1 (nt tenofoviir, tsidofoviir) või MRP2 (nt ritonaviir) inhibiitoritega suurened LBQ657 või valsartaani plasmakontsentratsioon. Nende ravimite samaaegse kasutamise alustamisel või lõpetamisel tuleb olla tähelepanelik.

Metformiin

Neparvis'e ja metformiini kooskasutamisel vähenes metformiini C_{max} ja AUC 23% võrra. Nende toimete kliiniline olulisus on teadmata. Seega tuleb tega kliinilise seisundi hindamine enne, kui alustatakse ravi Neparvis'ega patsientidel, kes kasutavad metformiini.

Olulised koostoimed puuduvad

Neparvis'e manustamisel koos digoksiini, varfariini, hüdroklorotiasiidi, amlodipiini, omeprasooli, karvedilooli või levonorgestreeli/etüüülöstradiooli kombinatsiooniga ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid täheldatud.

CYP450 koostoimed

In vitro metabolismi uuringud näitavad, et võimalus CYP450-põhinevate ravimkoostoimete tekkeks on väike, sest Neparvis'e CYP450 ensüümide vahendusel toimuv metabolism on piiratud. Neparvis ei indutseeri ega inhibeeri CYP450 ensüüme.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Neparvis't ei soovitata kasutada raseduse esimeses trimestris ning on vastunäidustatud teises ja kolmandas trimestris (vt lõik 4.3).

Valsartaan

Raseduse esimeses trimestris AKE inhibiitorite kasutamisega kaasneva teratogeensuse riski kohta ei ole epidemioloogilised andmed lõplikud, siiski ei saa välistada vähest riski suurenemist. ARBide kasutamisega kaasneva riski kohta puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed, ka selle ravimirühma puhul võib esineda sarnane risk. Kui ravi jätkamine ARBiga ei ole vältimatu, tuleb raseduse planeerimise korral patsiendi hüpertensiooni ravi muuta ning valida ravim, mille ohutusprofiil on raseduse korral teada. Raseduse tuvastamisel tuleb ravi ARBiga koheselt katkestada ning alustada sobiva hüpertensiooni raviga. ARBi kasutamine raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal kutsub teadaolevalt esile loodet kahjustavaid toimeid (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdramnion, kolju luustumishäireid) ning vastsündinut kahjustavaid toimeid (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia).

Kui ARBi on kasutatud raseduse kolmanda trimestri ajal, on soovitatav loote neerufunktsiooni ja koljuluu kontrollimiseks teha ultraheliuuring. Kui lapse ema on kasutanud ARBi, tuleb hoolikalt jälgida imikut hüpotensiooni tekkimise suhtes (vt lõik 4.3).

Sakubitriil

Sakubitriili kasutamise kohta rasedatel naistel puuduvad andmed. Loomkatsetes on täheldatud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Neparvis

Neparvis'e kasutamise kohta rasedatel naistel puuduvad andmed. Loomkatsetes Neparvis'ega on täheldatud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas Neparvis eritub rinnapiima. Neparvis'e toimeained sakubitriil ja valsartaan erituvad lakteerivate rottide piima (vt lõik 5.3). Soovimatute toimete tekkeohu tõttu rinnapiima saavatel vastsündinutel/imikutel ei soovitata seda ravimit imetamise ajal kasutada. Otsuse tegemisel, kas loobuda rinnaga toitmise või rinnaga toitmise ajaks katkestada ravi Neparvis'ega, tuleb arvesse võtta Neparvis'e ravi tähtsust emale.

Fertiilsus

Puuduvad andmed Neparvis'e toime kohta inimeste fertiilsusele. Selle ravimi uuringutes isaste ja emaste rottidega ei ilmnunud viljakuse langust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Neparvis mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Sõidukite juhtimisel või masinatega töötamisel tuleb arvestada sellega, et ravim võib aeg-ajalt põhjustada peeringlust või väsimust.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed Neparvis'e ravi ajal olid hüpotensioon, hüperkaleemia ja neerukahjustus (vt lõik 4.4). Neparvis'ega ravitud patsientidel teatati angioödeemist (vt valitud kõrvaltoimete kirjeldust all pool).

Neparvis'e ohutust kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel hinnati keskses III faasi uuringus PARADIGM-HF, kus võrreldi patsiente, kes said kaks korda ööpäevas Neparvis't annuses 97 mg/103 mg (n=4203) või enalapriili annuses 10 mg (n=4229). Neparvis'e rühma randomiseeritud patsiendid said ravi mediaankestusega 24 kuud; 3271 patsienti said ravi enam kui ühe aasta vältel.

Uuringus PARADIGM-HF pidid patsiendid, keda varem raviti AKE inhibiitorite ja/või ARBidega, samuti läbi tegema järjestikkused ravimi prooviperioodid enalapriili ja Neparvis'ega (ravimiga kokkupuute kestuse mediaan vastavalt 15 ja 29 päeva), seejärel randomiseeriti patsiendid topeltpimedas perioodi jaoks. Enalapriili prooviperioodi jooksul katkestas uuringu lõplikult 1102 patsienti (10,5%), neist 5,6% kõrvaltoimete tõttu. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid neerufunktsiooni häire (1,7%), hüperkaleemia (1,7%) ja hüpotensioon (1,4%). Neparvis'e prooviperioodi jooksul katkestas uuringu lõplikult 10,4% patsientidest, neist 5,9% katkestas kõrvaltoimete tõttu. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid neerufunktsiooni häire (1,8%), hüpotensioon (1,7%) ja hüperkaleemia (1,3%). Kuna osa patsiente katkestas ravi prooviperioodi ajal, võivad allpool tabelis loetletud kõrvaltoimete esinemissagedused olla väiksemad, kui kliinilises praktikas oodatavad esinemissagedused.

Uuringu PARADIGM-HF topeltpimedas perioodi jooksul katkestas kõrvaltoime tõttu ravi 450 Neparvis'ega ravitud patsienti (10,7%) ja 516 enalapriiliga ravitud patsienti (12,2%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on kategoriseeritud vastavalt organsüsteemi põhiklassidele ja esinemissagedusele kõige sagedasem eespool, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$). Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed loetletud kõrvaltoime tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Kõrvaltoimete loetelu

Organsüsteemi põhiklass	Eelistatud termin	Esinemissageduse kategooria
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia	Sage
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperkaleemia*	Väga sage
	Hüpokaleemia	Sage
	Hüpopglükeemia	Sage
Närvisüsteemi häired	Pearinglus	Sage
	Peavalu	Sage
	Minestus	Sage
	Posturaalne pearinglus	Aeg-ajalt
Kõrva ja labürindi kahjustused	Vertiigo	Sage
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon*	Väga sage
	Ortostaatiline hüpotensioon	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	Sage
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Sage
	Iiveldus	Sage
	Gastriit	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus	Aeg-ajalt
	Lööve	Aeg-ajalt
	Angioödeem*	Aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired	Neerukahjustus*	Väga sage
	Neerupuudulikkus (neerupuudulikkus, äge neerupuudulikkus)	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Sage
	Asteenia	Sage

*Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldust.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Angioödeem

Neparvis'ega ravitud patsientidel on teatatud angioödeemist. Uuringus PARADIGM-HF teatati angioödeemist 0,5% patsientidest, keda raviti Neparvis'ega, võrreldes 0,2%-ga enalapriili rühmas. Angioödeemi esines sagedamini mustanahalistel, keda raviti Neparvis'e (2,4%) ja enalapriiliga (0,5%) (vt lõik 4.4).

Hüperkaleemia ja seerumi kaaliumisisaldus

PARADIGM-HF uuringus teatati hüperkaleemiast ja seerumi kaaliumisisaldusest $>5,4$ mmol/l vastavalt 11,6% ja 19,7% Neparvis'ega ravitud patsientidest ning 14,0% ja 21,1% enalapriiliga ravitud patsientidest.

Vererõhk

PARADIGM-HF uuringus teatati hüpotensioonist ja kliiniliselt olulisest madalast süstoolsest vererõhust (<90 mmHg ja vähenemine võrreldes ravieelsega >20 mmHg) vastavalt 17,6% ja 4,76% Neparvis'ega ravitud patsientidest ning 11,9% ja 2,67% enalapriiliga ravitud patsientidest.

Neerukahjustus

PARADIGM-HF uuringus teatati neerukahjustusest 10,1% Neparvis'ega ravitud patsientidest ning 11,5% enalapriiliga ravitud patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta inimestel on andmed piiratud. Tervetel vabatahtlikel uuriti Neparvis'e 583 mg sakubitriili/617 mg valsartaani ühekordset annust ja korduvaid 437 mg sakubitriili/463 mg valsartaani annuseid (14 päeva) ning nende annuste korral oli taluvus hea.

Neparvis'e vererõhku alandava toime tõttu on kõige tõenäolisem üleannustamisega seotud sümptom hüpotensioon. Asjakohane on sümptomaatiline ravi.

Ulatusliku plasmavalkudega seondumise tõttu ei seda ravimit tõenäoliselt eemaldada hemodialüüsil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained; angiotensiin II antagonistid, teised kombinatsioonid, ATC-kood: C09DX04

Toimemehhanism

Neparvis toimib angiotensiini retseptori-nepriilüsiini inhibiitorina (ARNI), mis üheaegselt inhibeerib nepriilüsiini (neutraalne endopeptidaas; NEP) eelravimi sakubitriili aktiivse metaboliidi LBQ657 toimet ja blokeerib angiotensiin II 1. tüüpi (AT1) retseptori valsartaani toimet. Neparvis'e soodne toime südame-veresoonkonnale on seotud nepriilüsiini poolt lagundatavate peptiidide (nt natriureetiliste peptiidide [NP]) taseme tõusuga LBQ657 toimet ja angiotensiin II samaaegse inhibeerimisega valsartaani poolt. NP-de toime avaldub aktiveerides membraaniga seondunud guanüülültsüklaasiga ühinenud retseptoreid, mille tulemusena suureneb teisese virgatsaine tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) kontsentratsioon, mis võib põhjustada vasodilatsiooni, natriureesi ja diureesi, glomerulaarfiltratsiooni kiiruse ja neerude verevoolu suurenemist, reniini ja aldosterooni vabanemise inhibeerimist, sümpaatilise aktiivsuse vähenemist ning antihüpertroofilisi ja antifibrootilisi toimeid.

Valsartaan pärsib angiotensiin II kahjulikke toimeid südame-veresoonkonnale ja neerudele, blokeerides selektiivselt AT1-retseptori, ning inhibeerib ka angiotensiin II-sõltuvat aldosterooni vabanemist. See takistab reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi püsivat aktivatsiooni, mis võib viia vasokonstriksiooni, renaalse naatriumi ja vedeliku peetuse, rakkude kasvu ja proliferatsiooni aktiveerimiseni ning sellele järgneva maladaptiivse kardiovaskulaarse remodelleerumiseni.

Farmakodünaamilised toimed

Neparvis'e farmakodünaamilisi toimeid hinnati pärast ühekordsete ja korduvate annuste manustamist tervetele isikutele ja südamepuudulikkusega patsientidele ning need on kooskõlas üheaegse nepriilüsiini inhibeerimise ja RAASi blokaadiga. 7-päevases valsartaaniga kontrollitud uuringus väljutusfraktsiooni langusega patsientidel (HFREF) viis Neparvis'e manustamine natriureesi esialgse suurenemiseni, cGMP kontsentratsiooni suurenemiseni uriinis ja midregionaalse kodade natriureetilise

peptiidi propeptiidi (MR-proANP) ja B-tüüpi natriureetilise peptiidi N-terminaalse propeptiidi (NT-proBNP) kontsentratsiooni vähenemiseni plasmas võrreldes valsartaaniga. 21-päevases uuringus HFREF patsientidel suurenes Neparvis' e toime oluliselt ANP ja cGMP sisaldus uriinis ja cGMP sisaldus plasmas ning vähenes NT-proBNP, aldosteroon ja endoteliin-1 sisaldus plasmas võrreldes ravieelsega. Blokeeriti ka AT1-retseptor, mida näitas reniini aktiivsuse ja reniini kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Uuringus PARADIGM-HF vähenes Neparvis' e toime NT-proBNP ning suurenes BNP sisaldus plasmas ja cGMP sisaldus uriinis võrreldes enalapriiliga. Neparvis on neprilüsiini substraat ning seetõttu ei ole Neparvis' ega ravi saavatel patsientidel BNP sobiv südamepuudulikkuse biomarker (vt lõik 4.4). NT-proBNP ei ole neprilüsiini substraat, seega on NT-proBNP sobiv biomarker.

Põhjalikus QTc kliinilises uuringus tervetel meessoost isikutel ei olnud ühekordsetel Neparvis' e 194 mg sakubitriili/206 mg valsartaani ja 583 mg sakubitriili/617 mg valsartaani ühekordsetel annustel toimet südame repolarisatsioonile.

Neprilüsiin on üks mitmetest ensüümidest, mis osaleb amüloid- β ($A\beta$) vabanemises ajust ja tserebrospinaalvedelikust. Neparvis' e manustamist tervetele isikutele annuses 194 mg sakubitriili/206 mg valsartaani üks kord ööpäevas kahe nädala jooksul seostati $A\beta$ 1-38 sisalduse suurenemisega tserebrospinaalvedelikus võrreldes platseeboga; $A\beta$ 1-40 ja 1-42 kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus ei muutunud. Selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata (vt lõik 5.3).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mõnedes publikatsioonides on ravimi tugevused 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg ja 97 mg/103 mg märgitud vastavalt 50 mg, 100 mg või 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF oli 8442 patsiendi osalusega rahvusvaheline randomiseeritud topeltpimeuuring, kus võrreldi Neparvis' t enalapriiliga kroonilise südamepuudulikkuse (NYHA klass II...IV) ja vähenenud väljutusfraktsiooniga (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon $\leq 40\%$, hiljem parandatud $\leq 35\%$ -ks) täiskasvanud patsientidel, manustatuna lisaks muule südamepuudulikkuse ravile. Esmane tulemusnäitaja oli kardiovaskulaarse (KV) surma või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise liitulemusnäitaja. Skriinimisel arvati välja patsiendid, kelle süstoolne vereõhk oli < 100 mmHg, kellel esines raske neerupuudulikkus (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ja raske maksapuudulikkus, seega neid ei uuritud prospektiivselt.

Enne uuringu osalemist said patsiendid standardravi, mis sisaldas AKE inhibiitoreid/ARBe ($> 99\%$), beetablokaatoreid (94%), mineralokortikoidi antagonistide (58%) ja diureetikume (82%). Jälgimise kestuse mediaan oli 27 kuud ja patsiente raviti kuni 4,3 aastat.

Patsiendid pidid lõpetama käimasoleva AKE inhibiitori või ARBi kasutamise ja alustama ühepoolset pimendatud sissejuhatavat perioodi, mille käigus nad said ravi enalapriiliga 10 mg kaks korda ööpäevas, millele järgnes ühepoolset pimendatud ravi Neparvis' ega annuses 100 mg kaks korda ööpäevas, mida suurendati 200 mg-ni kaks korda ööpäevas (ravi lõpetamise kohta sellel perioodil vt lõik 4.8). Seejärel randomiseeriti patsiendid uuringu topeltpimedasse perioodi, mille käigus nad said kas Neparvis' t annuses 200 mg või enalapriili annuses 10 mg kaks korda ööpäevas [Neparvis (n=4209); enalapriil (n=4233)].

Uuritud populatsiooni keskmine vanus oli 64 aastat ja 19% olid 75-aastased või vanemad. Randomiseerimise ajal oli 70%-l patsientidest NYHA klass II, 24%-l klass III ja 0,7%-l klass IV. Keskmine vasaku vatsakese väljutusfraktsioon oli 29% ning 963 patsiendil (11,4%) oli ravieelselt vasaku vatsakese väljutusfraktsioon $> 35\%$ and $\leq 40\%$.

Neparvis' e rühmas kasutas uuringu lõppedes 76% patsientidest eesmärkannust 200 mg kaks korda ööpäevas (keskmine ööpäevane annus 375 mg). Enalapriili rühmas kasutas uuringu lõppedes 75% patsientidest eesmärkannust 10 mg kaks korda ööpäevas (keskmine ööpäevane annus 18,9 mg).

Neparvis oli parem enalapriilist, vähendades kardiovaskulaarse surma või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise riski 21,8% võrreldes enalapriili 26,5%-ga. Kardiovaskulaarse surma ja südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise liitlülisnäitaja korral oli absoluutse riski vähenemine 4,7%, ainult kardiovaskulaarse surma korral 3,1% ning ainult südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise korral 2,8%. Võrreldes enalapriiliga oli suhtelise riski vähenemine 20% võrreldes enalapriiliga (vt tabel 2). Seda toimet täheldati varakult ja see püsis kogu uuringu kestel (vt joonis 1). Mõlemad komponendid toetasid riski vähenemist. Äkksurm moodustas 45% kardiovaskulaarsetest surmadest ja see vähenes 20% Neparvis-ravi saanud patsientidel enalapriiliga ravitud patsientidega võrreldes (HR 0,80, p=0,0082). Südame pumbafunktsiooni puudulikkus moodustas 26% kardiovaskulaarsetest surmadest ja see vähenes 21% Neparvis-ravi saanud patsientidel enalapriiliga ravitud patsientidega võrreldes (HR 0,79, p=0,0338).

Sellist riski vähenemist täheldati järjekindlalt alarühmade lõikes, sealhulgas soo, vanuse, rassi, geograafilise piirkonna, NYHA klassi (II/III), väljutusfraktsiooni, neerufunktsiooni, diabeedi või hüpertensiooni anamneesi, eelneva südamepuudulikkuse ravi ja kodade virvenduse alarühmades.

Neparvis parandas elulemust, vähendades oluliselt üldist suremust 2,8% (Neparvis, 17%, enalapriil, 19,8%). Suhteline riski vähenemine oli 16% võrreldes enalapriiliga (vt tabel 2).

Tabel 2 Ravi toime esmasele liitlülisnäitajale, selle komponentidele ja üldisele suremusele, jälgimisperioodi kestuse mediaan 27 kuud

	Neparvis N=4187 [#] n (%)	Enalapriil N=4212 [#] n (%)	Riski suhtarv (95% CI)	Suhtelise riski vähenemine	p-väärtus ***
Esmane liitlülisnäitaja – KV surm ja südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimised*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Esmase liitlülisnäitaja üksikkomponendid					
KV surm**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Esimene südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Teisene tulemusnäitaja					
Üldine suremus	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

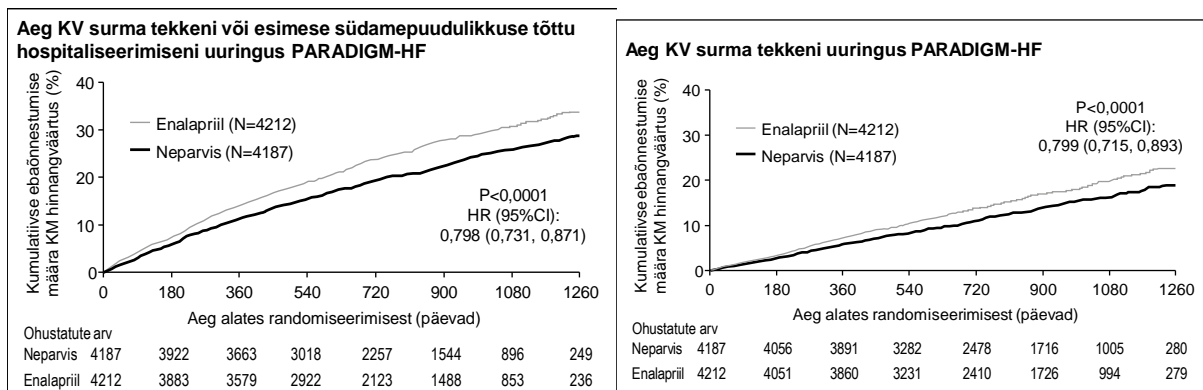
*Esmast tulemusnäitajat määratleti kui aega esimese kardiovaskulaarse surma või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise juhu tekkeni.

**KV surm hõlmab kõiki patsiente, kes surid kuni andmete kogumise lõppkuupäevani, hoolimata eelnevast hospitaliseerimisest.

***Ühepoolne p-väärtus

[#]Täielik analüüsikogum

Joonis 1 Esmase liitulemusnäitaja ja KV surma komponendi Kaplan-Meieri kõverad



TITRATION

TITRATION oli 12-nädalane ohutuse ja talutavuse uuring 538 kroonilise südamepuudulikkuse (NYHA klass II...IV) ja süstoolse düsfunktsiooniga (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon $\leq 35\%$) patsiendil, kes ei olnud varem AKE inhibiitori ega ARBiga ravi saanud või kes olid enne uuringuga liitumist saanud AKE inhibiitoreid või ARB-ravi erinevates annustes. Patsiendid said Neparvis'e algannusena 50 mg kaks korda ööpäevas, mida titriti 100 mg-ni kaks korda ööpäevas ja seejärel eesmärkanuseni 200 mg kaks korda ööpäevas 3-nädalase või 6-nädalase intervalliga.

Patsientide seas, kes ei olnud eelnevalt AKE inhibiitorit või ARB-ravi saanud või olid ravi saanud väikeses annuses (samaväärne <10 mg enalapriiliga ööpäevas), saavutas ja säilitas Neparvis'e 200 mg annuse rohkem patsiente, kui annust suurendati 6-nädalase (84,8%) intervalliga 3 nädalaga (73,6%) võrreldes. Neparvis'e eesmärkanuse 200 mg kaks korda ööpäevas saavutas ja säilitas kokku 76% patsientidest, kellel ei olnud 12 nädala jooksul ühtegi ravikatkestust ega annuse vähendamist.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta südamepuudulikkuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Neparvis'es sisalduv valsartaan on parema bioaadavusega kui teistes turulolevates tablettvormides; Neparvis'es sisalduv valsartaan annuses 26 mg, 51 mg ja 103 mg on samaväärne vastavalt 40 mg, 80 mg ja 160 mg valsartaaniga teistes turulolevates tablettvormides.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist laguneb Neparvis valsartaaniks ja eelravim sakubitriiliks. Sakubitriil metaboliseerub edasi aktiivseks metaboliidiks LBQ657. Nende maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub vastavalt 2 tunni, 1 tunni ja 2 tunni möödudes. Sakubitriili ja valsartaani suukaudne absoluutne bioaadavus on hinnanguliselt vastavalt rohkem kui 60% ja 23%.

Pärast Neparvis'e manustamist kaks korda ööpäevas saabub sakubitriili, LBQ657 ja valsartaani tasakaaluseisund kolme päevaga. Tasakaaluseisundis ei kuhju sakubitriil ja valsartaan olulisel määral, samal ajal kui LBQ657 kuhjub 1,6-kordselt. Manustamisel koos toiduga ei ole kliiniliselt olulist mõju sakubitriili, LBQ657 ja valsartaani plasmakontsentratsioonile. Seetõttu võib Neparvis't manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Sakubitriili, LBQ657 ja valsartaan seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega (94...97%). Kontsentratsioonide võrdlus plasmas ja tserebrospinaalvedelikus näitab, et LBQ657 läbib vähesel määral hematoentsefaalbarjääri (0,28%). Valsartaani ja sakubitriili keskmine näiline jaotusruumala oli

vastavalt 75 kuni 103 liitrit.

Biotransformatsioon

Sakubitriil muudetakse karboksüülesterasid 1b ja 1c poolt kiiresti LBQ657-ks; LBQ657 olulisel määral ei metaboliseeru. Valsartaani metabolism on minimaalne, ainult umbes 20% annusest eritub metaboliitidena. Plasmas on väikeses kontsentratsioonis (<10%) tuvastatud valsartaani hüdroksüülmetaboliiti.

Kuna sakubitriili ja valsartaani CYP450 ensüümide poolt vahendatud metabolism on minimaalne, ei ole CYP450 ensüüme mõjutavate ravimite samaaegsel manustamisel oodata mõju farmakokineetikale.

Eritumine

Pärast suukaudset manustamist eritub uriiniga 52...68% sakubitriilist (peamiselt LBQ657-na) ning ~13% valsartaanist ja selle metaboliitidest; roojaga eritub 37...48% sakubitriilist (peamiselt LBQ657-na) ning 86% valsartaanist ja selle metaboliitidest.

Sakubitriil, LBQ657 ja valsartaan elimineeruvad plasmast keskmise eliminatsiooni poolväärtusajaga ($T_{1/2}$) vastavalt ligikaudu 1,43 tundi, 11,48 tundi ja 9,90 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Uuritud Neparvis'e annusevahemikus 24 mg sakubitriili/26 mg valsartaani kuni 97 mg sakubitriil/103 mg valsartaani oli sakubitriili, LBQ657 ja valsartaani farmakokineetika ligikaudu lineaarne.

Patsientide erirühmad

Eakad

Üle 65-aastastel suureneb LBQ657 ja valsartaani plasmakontsentratsioon vastavalt 42% ja 30% võrreldes nooremate inimestega.

Neerufunktsiooni häired

Kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel on täheldatud korrelatsiooni neerufunktsiooni ja LBQ657 plasmakontsentratsiooni vahel. Mõõduka ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja raske neerukahjustusega ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidel oli LBQ657 plasmakontsentratsioon vastavalt 1,4 ja 2,2 korda suurem võrreldes kerge neerukahjustusega ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidega, mis oli ühtlasi suurim PARADIGM-HF uuringusse kaasatud patsiendirühm. Valsartaani plasmakontsentratsioon oli mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel sarnane kerge neerukahjustusega patsientidega. Dialüüsi saavate patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud. Kuna LBQ657 ja valsartaan seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole nad tõenäoliselt efektiivselt eemaldatavad dialüüsi teel.

Maksafunktsiooni häired

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel suurenes sakubitriili plasmakontsentratsioon vastavalt 1,5 ja 3,4 korda, LBQ657 plasmakontsentratsioon 1,5 ja 1,9 korda ning valsartaani plasmakontsentratsioon 1,2 ja 2,1 korda võrreldes sobivate tervete isikutega. Siiski suurenes kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel vaba LBQ657 plasmakontsentratsioonid vastavalt 1,47 ja 3,08 korda ning vaba valsartaani plasmakontsentratsioonid vastavalt 1,09 ja 2,20 korda võrreldes sobivate tervete isikutega. Raske maksakahjustuse, biliaarse tsirroosi ja kolestaasiga patsientidel ei ole Neparvis'e kasutamist uuritud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Soo mõju

Neparvis'e (sakubitriili, LBQ657 ja valsartaani) farmakokineetika on sarnane mees- ja naissoost isikutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja viljakuse mittekliinilised uuringud (sealhulgas uuringud eraldi sakubitriili ja valsartaaniga ja/või Neparvis'ega) ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Fertiilsus, reproduktsioon ja areng

Ravi Neparvis'ega organogeneesi perioodil viis embrüo/loote suurenenud suremuseni rottidel annuste ≥ 49 mg sakubitriili/51 mg valsartaani/kg/ööpäevas ($\leq 0,72$ korda suurem maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest [*maximum recommended human dose*, MRHD] AUC põhjal) ja küülikutel annuste $\geq 4,9$ mg sakubitriili /5,1 mg valsartaani/kg/ööpäevas (2 korda ja 0,03 korda MRHD vastavalt valsartaani ja LBQ657 AUC põhjal) kasutamisel. Ravim on teratogeenne loote hüdrotsefaalia madala esinemissageduse põhjal, mis oli seotud emasloomale manustatud toksiliste annustega ja mida täheldati küülikutel Neparvis'e annuse $\geq 4,9$ mg sakubitriili /5,1 mg valsartaani/kg/ööpäevas puhul. Kardiovaskulaarseid häireid (peamiselt kardiomegaalia) täheldati küülikute loodetel, kasutades emasloomal mittetoksilisi annuseid (1,46 mg sakubitriili/1,54 mg valsartaani/kg/ööpäevas). Kasutades Neparvis't annuses 4,9 mg sakubitriili/5,1 mg valsartaani/kg/ööpäevas täheldati küülikutel loote kahe luustumishäire (moondunud rinnakulülid, rinnakulülide bipartiitne luustumine) vähest sagenemist. Neparvis'e ebasoodsad toimed embrüole/lootele on seotud angiotensiini retseptoreid blokeeriva toimega (vt lõik 4.6).

Ravi sakubitriiliga organogeneesi faasis põhjustas küülikutel embrüo-loote suremust ja embrüo-loote toksilisust (loote kaalu vähenemine ja skeleti väärarengud) emasloomale toksiliste annuste juures (500 mg/kg/ööpäevas; 5,7 korda MRHD LBQ657 AUC põhjal). Annustega >50 mg/kg/ööpäevas täheldati luustumise vähest hilinemist. Seda leidu ei loeta kõrvaltoimeks. Sakubitriiliga ravitud rottidel ei täheldatud embrüo-loote toksilisust ega teratogeensust. Rottidel oli sakubitriili annus, mille korral embrüo-loote kõrvaltoimeid ei täheldatud vähemalt 750 mg/kg/ööpäevas ja küülikutel 200 mg/kg/ööpäevas (2,2 korda MRHD LBQ657 AUC põhjal).

Pre- ja postnataalse arengu uuringud rottidel, mis viidi läbi sakubitriili annustega kuni 750 mg/kg/ööpäevas (2,2 korda MRHD AUC põhjal) ja valsartaani annustega kuni 600 mg/kg/ööpäevas (0,86 korda MRHD AUC põhjal), näitavad, et ravi Neparvis'ega organogeneesi, gestatsiooni ja laktatsiooni ajal võib mõjutada järglaste arengut ja elulemust.

Muud prekliinilised leiud

Neparvis

Neparvis'e toimet amüloid- β kontsentratsioonile tserebrospinaalvedelikus ja ajukoos hinnati noortel (2...4-aastastel) makaakidel, keda raviti Neparvis'ega (24 mg sakubitriili/26 mg valsartaani/kg/ööpäevas) kahe nädala vältel. Selles uuringus vähenes makaakidel tserebrospinaalvedeliku A β kliirens, tõusis A β 1-40, 1-42 ja 1-38 tase tserebrospinaalvedelikus; puudus vastav A β taseme tõus ajus. Kahenädalases tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus inimestel ei täheldatud A β 1-40 ja 1-42 taseme tõusu tserebrospinaalvedelikus (vt lõik 5.1). Lisaks ei ilmnunud märke amüloidkollate esinemisest ajus makaakidega läbi viidud toksilisuse uuringus, kus kasutati Neparvis't annuses 146 mg sakubitriili/154 mg valsartaani/kg/ööpäevas 39 nädala vältel. Amüloidisisaldust siiski ei määratud kvantitatiivselt selles uuringus.

Sakubitriil

Noortel rottidel (7 kuni 70 päeva pärast sündi), keda raviti sakubitriiliga, aeglustus vanusest tulenev luukoe areng ja luude pikenemine. Uuring täiskasvanud rottidega näitas vaid minimaalset mööduvat pärssivat toimet luukoe mineraalsele tihedusele, kuid mitte ühelegi teisele luukasvuga seotud parameetritele, mis viitab sellele, et sakubitriilil ei ole normaalsetes tingimustes olulist toimet täiskasvanud patsientide luukoele. Siiski ei saa välistada sakubitriili kerget mööduvat toimet luumurdude varasele paranemisfaasile.

Valsartaan

Noortel rottidel (7 kuni 70 päeva pärast sündi), keda raviti valsartaani annustega alates 1 mg/kg/ööpäevas tekkisid pöördumatud muutused neerudes, mis seisnesid tubulaarses nefropaatias (vahel kaasnes tubulaarepiteeli nekroos) ja vaagna dilatatsioon. Need muutused neerudes on vastavad angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja angiotensiin II 1. tüüpi blokaatorite oodatava tugevnenud farmakoloogilise toimega; neid toimeid täheldati rottidel, kes said ravi esimesel 13 elupäeval. See periood vastab inimese 36. rasedusnädalale., mis võib vahel ulatuda kuni 44. nädalani pärast viljastumist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos
Krospovidoon, tüüp A
Magneesiumstearaat
Talk
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Õhuke polümeerikate

Neparvis 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos, asenduse tüüp 2910 (3 mPa·s)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 4000
Talk
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

Neparvis 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos, asenduse tüüp 2910 (3 mPa·s)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 4000
Talk
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

Neparvis 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos, asenduse tüüp 2910 (3 mPa·s)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 4000
Talk
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/Alumiinium blistrid. Ühes blisteris on 10 või 14 õhukese polümeerikattega tabletti.

Neparvis 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendi suurused: 14, 20, 28 või 56 õhukese polümeerikattega tabletti ja hulgpakendis 196 (7x28) õhukese polümeerikattega tabletti.

Neparvis 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendi suurused: 14, 20, 28 või 56 õhukese polümeerikattega tabletti ja hulgpakendis 168 (3x56) või 196 (7x28) õhukese polümeerikattega tabletti.

Neparvis 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendi suurused: 14, 20, 28 või 56 õhukese polümeerikattega tabletti ja hulgpakendis 168 (3x56) või 196 (7x28) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Neparvis 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Neparvis 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Neparvis 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

26. mai 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Müügilubade tingimused						Kuupäev
Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimite toimeainete tootmisprotsessid vaadatakse üle N-nitrosamiinide võimaliku tekke seisukohast ja et neid muudetakse asjakohaselt, minimeerimaks nitrosamiinidega saastumist.						2 aasta jooksul pärast komisjoni otsust
Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimite toimeainete partiidele rakendatakse kontrollistrateegiat kõikide N-nitrosamiinide suhtes.						Komisjoni otsuse ajal
N-nitrosodimetüülamiini (NDMA) ja N-nitrosodietüülamiini (NDEA) jaoks peab müügiloa hoidja kehtestama järgmised toimeaine spetsifikatsioonid.						Komisjoni otsuse ajal
1) 2-aastase üleminekuajaperioodi jooksul tuleb rakendada allpool esitatud NDMA ja NDEA piirmäärasid:						
Toimeaine*	Maksimaalne päevane annus (mg)	NDEA piirmäär ng/ööpäevas	NDEA piirmäär ppm-i toimeaines	NDMA piirmäär ng/ööpäevas	NDMA piirmäär toimeaines (ppm)	
Valsartaan	320	26,5	0,082	96,0	0,300	
Losartaan	150	26,5	0,177	96,0	0,640	
Olmesartaan	40	26,5	0,663	96,0	2,400	
Irbesartaan	300	26,5	0,088	96,0	0,320	
Kandesartaan	32	26,5	0,820	96,0	3,000	
* Need piirmäärad ei kehti partiidele, milles on tuvastatud rohkem kui üks eelmainitud N-nitrosamiin. Sellised partiid tuleks kõrvaldada.						
2) Pärast 2 aasta pikkust üleminekuajaperioodi tuleks rakendada NDMA ja NDEA piirmäära 0,03 ppm.						2 aasta jooksul pärast komisjoni otsust

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Neparvis 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 24 mg/26 mg tablett sisaldab 24,3 mg sakubitriili ja 25,7 mg valsartaani (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti

20 õhukese polümeerikattega tabletti

28 õhukese polümeerikattega tabletti

56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1103/001	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1103/008	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1103/009	20 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1103/010	56 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHE****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Neparvis 24 mg/26 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VÄLISKARP (SEALHULGAS *BLUE BOX*)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Neparvis 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 24 mg/26 mg tablett sisaldab 24,3 mg sakubitriili ja 25,7 mg valsartaani (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Hulgipakend: 196 (7 pakendis 28) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1103/017 196 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Neparvis 24 mg/26 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI SISEKARP (ILMA *BLUE BOX*'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Neparvis 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 24 mg/26 mg tablett sisaldab 24,3 mg sakubitriili ja 25,7 mg valsartaani (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1103/017 196 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Neparvis 24 mg/26 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Neparvis 24 mg/26 mg tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Neparvis 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 49 mg/51 mg tablett sisaldab 48,6 mg sakubitriili ja 51,4 mg valsartaani (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti

20 õhukese polümeerikattega tabletti

28 õhukese polümeerikattega tabletti

56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1103/002	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1103/003	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1103/011	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1103/012	20 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Neparvis 49 mg/51 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VÄLISKARP (SEALHULGAS *BLUE BOX*)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Neparvis 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 49 mg/51 mg tablett sisaldab 48,6 mg sakubitriili ja 51,4 mg valsartaani (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Hulgipakend: 168 (3 pakendis 56) õhukese polümeerikattega tabletti

Hulgipakend: 196 (7 pakendis 28) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1103/004	168 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1103/013	196 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Neparvis 49 mg/51 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI SISEKARP (ILMA *BLUE BOX*'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Neparvis 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 49 mg/51 mg tablett sisaldab 48,6 mg sakubitriili ja 51,4 mg valsartaani (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi osa. Mitte müüa eraldi.
56 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1103/004	168 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1103/013	196 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Neparvis 49 mg/51 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Neparvis 49 mg/51 mg tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Neparvis 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 97 mg/103 mg tablett sisaldab 9,2 mg sakubitriili ja 102,8 mg valsartaani (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti

20 õhukese polümeerikattega tabletti

28 õhukese polümeerikattega tabletti

56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1103/005	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1103/006	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1103/014	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1103/015	20 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Neparvis 97 mg/103 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VÄLISKARP (SEALHULGAS *BLUE BOX*)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Neparvis 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 97 mg/103 mg tablett sisaldab 97,2 mg sakubitriili ja 102,8 mg valsartaani (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Hulgipakend: 168 (3 pakendis 56) õhukese polümeerikattega tabletti

Hulgipakend: 196 (7 pakendis 28) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1103/007	168 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1103/016	196 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Neparvis 97 mg/103 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI SISEKARP (ILMA *BLUE BOX*'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Neparvis 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 97 mg/103 mg tablett sisaldab 97,2 mg sakubitriili ja 102,8 mg valsartaani (sakubitriili valsartaani naatriumisoola kompleksina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi osa. Mitte müüa eraldi.
56 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1103/007	168 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1103/016	196 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Neparvis 97 mg/103 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Neparvis 97 mg/103 mg tabletid
sacubitrilum/valsartanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Neparvis 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Neparvis 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Neparvis 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sakubitriil/valsartaan (*sacubitrilum/valsartanum*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Neparvis ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Neparvis'e võtmist
3. Kuidas Neparvis't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Neparvis't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim Neparvis ja milleks seda kasutatakse

Neparvis on ravim, mida teatakse kui angiotensiini retseptori-nepriilüsiini inhibiitorit. See jaguneb organismis kaheks toimeaineks - sakubitriil ja valsartaan.

Neparvis't kasutatakse pikaajalise südamepuudulikkuse ühe tüübi raviks täiskasvanutel.

Seda tüüpi südamepuudulikkus tekib, kui süda on nõrk ja ei suuda kopsudesse ja ülejäänud kehasse piisavalt verd pumbata. Kõige sagedasemad südamepuudulikkuse sümptomid on õhupuudus, kurnatus, väsimus ja pahklude turse.

2. Mida on vaja teada enne Neparvis'e võtmist

Ärge võtke Neparvis't:

- kui olete sakubitriili, valsartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et te võite olla allergiline selle ravimi mis tahes koostisosa suhtes, rääkige sellest oma arstile enne Neparvis'e võtmist.
- kui te võtate mõnda ravimit, mida nimetatakse angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoriks (näiteks enalapriil, lisinopriil või ramipriil). AKE inhibiitoreid kasutatakse kõrge vererõhu või südamepuudulikkuse raviks. Kui te olete AKE inhibiitorit võtnud, oodake vähemalt 36 tundi enne Neparvis'e võtmise alustamist (vt „Muud ravimid ja Neparvis”).
- kui teil või mõnel teie pereliikmel on kunagi esinenud angioödeem (näo, huulte, keele ja/või kõriturse, hingamisraskused) AKE inhibiitori või angiotensiini retseptori blokaatori (ARB) (näiteks valsartaan, telmisartaan või irbesartan) kasutamisel.
- kui teil on suhkurtõbi või neerutalitluse häire ning teid ravitakse täiendavalt vererõhu alandamiseks ravimiga, mis sisaldab aliskireeni (vt „Muud ravimid ja Neparvis”).

- kui teil on raske maksahaigus.
- kui te olete üle 3 kuu rase (samuti on soovitatav selle ravimi kasutamist vältida raseduse varastes staadiumites, vt „Rasedus ja imetamine”).

Kui midagi ülal loetletust kehtib teie kohta, ärge võtke Neparvis't ja rääkige sellest oma arstile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Neparvis'e võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega,

- kui teid ravitakse angiotensiini retseptori blokaatori (ARB) või aliskireeniga (vt „Ärge võtke Neparvis't”).
- kui teil on kunagi esinenud angioödeem (vt „Ärge võtke Neparvis't” ja lõiku 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).
- kui teil on madal vererõhk või te võtate teisi ravimeid, mis alandavad vererõhku (näiteks diureetikumi) või kui te oksendate või teil on kõhulahtisus, eriti kui olete 65-aastane või vanem või teil on neeruhaigus ja madal vererõhk.
- kui teil on raske neeruhaigus.
- kui teil on vedelikupuudus.
- kui teie neeruarter on ahenenud.
- kui teil on maksahaigus.

Teie arst võib regulaarselt kontrollida teie vere kaaliumisisaldust kogu Neparvis-ravi vältel.

Kui midagi ülal loetletust kehtib teie kohta, rääkige sellest oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele enne Neparvis'e võtmist.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei kasutata lastel (vanuses alla 18 aasta). Seda põhjusel, et ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Neparvis

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Vajalik võib olla annuse muutmine, muude ettevaatusabinõude rakendamine või isegi ühe ravimi võtmise katkestamine. Eriliselt oluline on see järgmiste ravimitega:

- AKE inhibiitorid. Ärge võtke Neparvis't koos AKE inhibiitoriga. Kui te võtsite AKE inhibiitorit, siis ärge alustage Neparvis'e võtmist enne, kui on möödunud vähemalt 36 tundi viimasest AKE inhibiitori annusest (vt „Ärge võtke Neparvis't”). Kui te lõpetate Neparvis'e võtmise, siis ärge alustage AKE inhibiitori võtmist enne, kui on möödunud vähemalt 36 tundi viimasest Neparvis'e annusest.
- teised ravimid, mida kasutatakse südamepuudulikkuse või kõrge vererõhu raviks, näiteks angiotensiini retseptori blokaatorid või aliskireen (vt „Ärge võtke Neparvis't”).
- mõned statiinide hulka kuuluvad ravimid, mida kasutatakse vere kõrge kolesteroolisisalduse korral (näiteks atorvastatiin).
- sildenafil, erektsioonihäirete või kopsuvereringe hüpertensiooni ravim.
- ravimid, mis suurendavad vere kaaliumisisaldust. Nendeks on kaaliumi sisaldavad toidulisandid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumi säästvad ravimid ja hepariin.
- valuvaigistite rühm, mida kutsutakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks aineteks (MSPVA) või selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (Cox-2) inhibiitorid. Kui te võtate nendest midagi, on võimalik, et teie arst peab enne ravi alustamist või annuse kohandamisel kontrollima teie neerutalitlust (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).
- liitium, teatud tüüpi psühhiaatriliste haiguste ravim.
- furosemiid, diureetikumide hulka kuuluv ravim, mida kasutatakse uriinierituse suurendamiseks.
- nitroglütseriin, mida kasutatakse rinnaangiini raviks.
- mõned antibiootikumide rühmad (rifamütsiini rühm), tsüklosporiin (kasutatakse siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks) või viirusvastased ravimid, nagu ritonaviir (kasutatakse HIVi/AIDSi raviks).
- metformiin, mida kasutatakse suhkurtõve raviks.

Kui midagi ülal loetletust kehtib teie kohta, rääkige sellest oma arstile või apteekrile enne

Neparvis'e võtmist.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Te peate oma arstiga rääkima, kui te arvate end olevat rase (või et võite jääda rasedaks). Tavaolukorras soovib teie arst teil selle ravimi võtmise lõpetada enne rasedaks jäämist või niipea, kui saate teada, et olete rase, arst soovib teil Neparvis'e asendada muu ravimiga. Seda ravimit ei soovitata kasutada raseduse alguses ning ei tohi võtta pärast 3. raseduskuud, sest see võib kahjustada lapse tervist, kui kasutada pärast 3. raseduskuud.

Imetamine

Neparvis't ei soovitata kasutada rinnaga toitmise ajal. Teavitage oma arsti, kui te toidate last rinnaga või kavatsate alustada rinnaga toitmist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Enne autojuhtimist, tööriistade või masinate kasutamist või teiste tähelepanu nõudvate tegevuste alustamist veenduge, et teate, kuidas Neparvis teile mõjub. Kui teil tekib ravimi võtmise ajal pearinglus või tugev väsimustunne, siis ärge juhtige autot, ärge sõitke jalgrattaga ega kasutage tööriistu ega masinaid.

3. Kuidas Neparvis't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaliselt alustatakse ravi kas 24 mg/26 mg või 49 mg/51 mg-ga kaks korda ööpäevas (üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul). Teie arst määrab täpse algannuse vastavalt sellele, mis ravimeid te varasemalt võtnud olete. Seejärel kohandab arst teie ravimiannust vastavalt teie ravivastusele kuni saavutatakse teile sobivaim annus.

Tavaline soovitatud eesmärkannus on 97 mg/103 mg kaks korda ööpäevas (üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul).

Neparvis'e kasutamisel võib patsiendil tekkida madal vererõhk (pearinglus, uimasus), vere kaaliumisisalduse suurenemine (seda saab arst tuvastada vereanalüüsiga) või neerutalitluse vähenemine. Sellistel juhtudel võib arst mõne muu ravimi annust vähendada, mida te peale Neparvis'e võtate, ajutiselt vähendada Neparvis'e annust või lõplikult katkestada ravi Neparvis'ega.

Tabletid neelake klaasi veega. Neparvis't võib võtta toiduga koos või ilma.

Kui te võtate Neparvis't rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Neparvis'e tablette või kui keegi teine on võtnud teie tablette, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Kui teil tekib tõsine pearinglus ja/või minestus, teavitage kiiremas korras sellest oma arsti ning olge lamavas asendis.

Kui te unustate Neparvis't võtta

Ravimit on soovitatav võtta iga päev samal ajal. Kui te sellest hoolimata unustate ravimi võtmata, peate järgmise tableti võtma järgmisel ettenähtud manustamiskorral. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Neparvis'e võtmise

Neparvis-ravi katkestamine võib teie seisundit halvemaks muuta. Ärge lõpetage ravimi võtmist, kui arst ei ole seda teile öelnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised.

- Lõpetage Neparvis'e võtmine ja otsige meditsiinilist abi, kui te märkate midagi järgnevast: näo, huulte, keele ja/või kõriturse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskuseid. Need võivad olla angioödeemi nähud (aeg-ajalt esinev kõrvaltoime, mis võib tekkida kuni 1-l inimesel 100-st).

Teised võimalikud kõrvaltoimed:

Kui mõni neist kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1-l inimesel 10-st):

- madal vererõhk (pearinglus, uimasus)
- kõrge kaaliumisisaldus veres (vereanalüüsiga tuvastatud)
- neerutalitluse häire (neerukahjustus)

Sage (võib tekkida kuni 1-l inimesel 10-st):

- köha
- pearinglus
- vere punaliblede arvu vähenemine (vereanalüüsiga tuvastatud)
- väsimus
- (äge) neerupuudulikkus (raske neeruhaigus)
- madal kaaliumisisaldus veres (vereanalüüsiga tuvastatud)
- peavalu
- minestus
- nõrkus
- iiveldus
- madal vererõhk (pearinglus, uimasus) tõustes püsti istuvast või lamavast asendist
- gastriit (maovalu, iiveldus)
- pöörlemise tunne
- madal veresuhkrusisaldus (vereanalüüsiga tuvastatud)

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1-l inimesel 100-st):

- allergiline reaktsioon lööbe ja sügelusega
- pearinglus tõustes püsti istuvast asendist

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Neparvis't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või blistril pärast EXP.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage Neparvis'e pakendit, mis on rikunud või avamise jälgedega.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Neparvis sisaldab

- Toimeained on sakubitriil ja valsartaan.
 - Üks 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 24,3 mg sakubitriili ja 25,7 mg valsartaani naatriumisoola kompleksina.
 - Üks 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 48,6 mg sakubitriili ja 51,4 mg valsartaani naatriumisoola kompleksina.
 - Üks 97,2 mg/102,8 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 97 mg sakubitriili ja 103 mg valsartaani naatriumisoola kompleksina.
- Teised koostisosad on tableti sisus mikrokristalliline tselluloos, väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos, krospovidoon, magneesiumstearaat, talk ja kolloidne veevaba ränidioksiid.
- 24 mg/26 mg ja 97 mg/103 mg tableti katte koostisosad on hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool 4000, talk, punane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172).
- 49 mg/51 mg tableti katte koostisosad on hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool 4000, talk, punane raudoksiid (E172) ja kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Neparvis välja näeb ja pakendi sisu

Neparvis 24 mg/26 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kahvatuvioletsed ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on „NVR” ta teisel küljel „LZ”. Tableti ligikaudsed mõõtmed on 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kahvatukollased ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on „NVR” ta teisel küljel „L1”. Tableti ligikaudsed mõõtmed on 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg õhukese polümeerikattega tabletid on heleroosad ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on „NVR” ta teisel küljel „L11”. Tableti ligikaudsed mõõtmed on 15,1 mm x 6,0 mm.

Tabletid on saadaval 14, 20, 28 või 56 tabletiga PVC/PVDC/Alumiinium blisterpakendites ja 196 tabletiga (7 pakendit 28 tabletiga) hulgpakendites. 49 mg/51 mg ja 97 mg/103 mg tabletid on saadaval ka hulgpakendis, kus on 168 tabletti (3 pakendit 56 tabletiga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>