

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neparvis 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit
Neparvis 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit
Neparvis 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Neparvis 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 24,3 mg sakubitriilia ja 25,7 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

Neparvis 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 48,6 mg sakubitriilia ja 51,4 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

Neparvis 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 97,2 mg sakubitriilia ja 102,8 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Neparvis 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit

Violetinvalkoinen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa viistetyt reunat, ei jakourretta, toiselle puolelle on kaiverrettu "NVR" ja toiselle puolelle "LZ". Tabletti on kooltaan noin 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleankeltainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa viistetyt reunat, ei jakourretta, toiselle puolelle on kaiverrettu "NVR" ja toiselle puolelle "L1". Tabletti on kooltaan noin 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa viistetyt reunat, ei jakourretta, toiselle puolelle on kaiverrettu "NVR" ja toiselle puolelle "L11". Tabletti on kooltaan noin 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Neparvis on tarkoitettu aikuispotilaiden oireisen kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon, kun sairauteen liittyy alentunut ejektiofraktio (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Neparvis-valmisteen suositeltu aloitusannos on yksi 49 mg/51 mg:n tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa, paitsi alla kuvatuissa tilanteissa. Tavoiteannoksen, yksi 97 mg/103 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa, saavuttamiseksi annos on kaksinkertaistettava 2 - 4 viikon kuluessa, huomioiden lääkkeen siedettävyyden potilaalla (ks. kohta 5.1).

Jos potilaalla ilmenee lääkkeen siedettävyyteen liittyviä ongelmia (systolinen verenpaine [SBP] ≤ 95 mmHg, oireinen hypotensio, hyperkalemia, munuaisten toimintahäiriö), suositellaan muiden samanaikaisessa käytössä olevien lääkevalmisteiden annosten säätämistä, Neparvis-valmisteen annoksen tilapäistä pienentämistä tai Neparvis-hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.4).

PARADIGM-HF-tutkimuksessa Neparvis-lääkettä annettiin yhdessä muiden sydämen vajaatoimintaan tarkoitettujen hoitojen kanssa, ACE:n estäjän tai toisen angiotensiini II -reseptorin salpaajan (ATR:n salpaaja) tilalla (ks. kohta 5.1). Kokemusta on vähän potilaista, jotka eivät käytä ACE:n estäjää tai ATR:n salpaajaa tai edellä mainittuja lääkkeitä pienellä annostuksella, ja siksi näille potilaille suositellaan kaksi kertaa vuorokaudessa otettavaa 24 mg/26 mg:n aloitusannosta ja hidasta annoksen suurentamista (kaksinkertaistaminen 3 - 4 viikon välein) (ks. ”TITRATION” kohdassa 5.1).

Hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden seerumin kaliumpitoisuus on $> 5,4$ mmol/l tai systolinen verenpaine on < 100 mmHg (ks. kohta 4.4). Aloitusannosta 24 mg/26 mg kahdesti vuorokaudessa on harkittava potilaille, joiden systolinen verenpaine on välillä 100 - 110 mmHg.

Neparvis-lääkettä ei pidä käyttää yhdessä ACE:n estäjän tai ATR:n salpaajan kanssa. Neparvis-valmisteen käyttö samanaikaisesti ACE:n estäjän kanssa lisää mahdollista angioedeeman riskiä, joten Neparvis-hoito tulee aloittaa aikaisintaan 36 tuntia ACE:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

Neparvis-tablettien sisältämän valsartaanin hyötyosuus on suurempi kuin valsartaanin hyötyosuus käytettäessä muita markkinoilla olevia tablettimuotoisia valsartaanivalmisteita (ks. kohta 5.2).

Jos annos unohtuu, tulee potilaan ottaa seuraava annos sen normaalina ottoajankohtana.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annos on säädettävä iäkkäiden potilaiden kohdalla munuaistoiminnan mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] 60–90 ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoiminta. Keski-aikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m²) sairastavien potilaiden hoidossa on harkittava aloitusannosta 24 mg/26 mg kahdesti vuorokaudessa. Koska vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) sairastavista potilaista on vain hyvin vähän kliinistä kokemusta (ks. kohta 5.1), Neparvis-valmisteen käytössä tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta ja aloitusannokseksi suositellaan 24 mg/26 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Loppuvaiheen munuaissairaudesta kärsivien potilaiden hoidosta ei ole kokemusta, eikä Neparvis-valmisteen käyttöä näin ollen suositella.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen annettaessa Neparvis-valmistetta potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus A). Kliinistä kokemusta keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokitus B) sairastavien potilaiden hoidosta ja sellaisten potilaiden hoidosta, joiden ASAT/ALAT-arvot ovat yli kaksinkertaiset suhteessa viitearvojen ylärajaan, on vain rajallisesti. Neparvis-valmisteen käytössä tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, ja suositeltu aloitusannos on 24 mg/26 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Neparvis-valmisteen käyttö vaikeaa maksan vajaatoimintaa, biliaarista kirroosia tai kolestaasia (Child-Pughin luokitus C) sairastaville potilaille on vasta-aiheista. (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Neparvis-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Neparvis voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Tablettien kanssa on juotava lasillinen vettä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Samanaikainen ACE:n estäjän käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Neparvis-valmiste tulee antaa aikaisintaan 36 tuntia ACE:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen.
- Tiedossa oleva aiempaan ACE:n estäjän tai ATR:n salpaajan käyttöön liittynyt angioedeema (ks. kohta 4.4).
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema (ks. kohta 4.4).
- Samanaikainen käyttö aliskireeniä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa potilaille, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Vaikea maksan vajaatoiminta, biliaarinen kirroosi tai kolestaasi (ks. kohta 4.2).
- Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoissalpaus

- Angioedeemariskin suurentumisen vuoksi Neparvis-valmisteen anto yhdistelmänä ACE:n estäjän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Neparvis-hoito tulee aloittaa aikaisintaan 36 tuntia ACE:n estäjän viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. Jos Neparvis-hoito lopetetaan, ACE:n estäjän käyttö tulee aloittaa aikaisintaan 36 tuntia viimeisen Neparvis-annoksen ottamisen jälkeen. (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).
- Neparvis-valmisteen antamista yhdistelmänä suorien reniinin estäjien, kuten aliskireenin, kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Neparvis-valmisteen anto yhdistelmänä aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa potilaille, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).
- Neparvis-valmiste sisältää valsartaania ja siksi sitä ei pidä antaa samanaikaisesti toisen ATR:nsalpaajaa sisältävän valmisteen kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Hypotensio

Hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaan systolinen verenpaine ei ole ≥ 100 mmHg. Tutkimuksiin ei ole osallistunut potilaita, joiden systolinen verenpaine on ollut < 100 mmHg (ks. kohta 5.1). Kliinisissä tutkimuksissa symptomaattista hypotensiota on ilmoitettu Neparvis-valmistetta käyttäneillä potilailla (ks. kohta 4.8) ja erityisesti vähintään 65-vuotiailla potilailla, joilla on munuaissairaus ja potilailla, joilla on matala systolinen verenpaine (< 112 mmHg). Neparvis-hoitoa aloitettaessa tai annostitrauksen yhteydessä on seurattava jatkuvasti potilaan verenpainetta. Hypotension ilmetessä suositellaan tilapäistä Neparvis-annoksen pienentämistä tai valmisteen käytön keskeyttämistä (ks. kohta 4.2). Diureettien ja samanaikaisesti käytettävien verenpainelääkkeiden annoksen muuttamista ja hypotension muiden syiden (esim. hypovolemian) hoitoa on harkittava. Symptomaattinen hypotensio kehittyy todennäköisemmin potilaalle, jonka nestetilavuus on vähentynyt esimerkiksi diureettilääkityksen, ruokavalion suolarajoituksen, ripulin tai oksentelun vuoksi. Natriumvaje ja/tai vähentynyt nestetilavuus on korjattava ennen Neparvis-hoidon aloittamista, mutta korjaustoimet on harkittava huolellisesti ottaen huomioon tilavuuslikuormituksen riski.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Tutkittaessa sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita, tutkimukseen tulee aina sisällyttää munuaisten toiminnan arviointi. Lievää tai keskivaikavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla on suurempi hypotensioriski (ks. kohta 4.2). Kliinistä kokemusta on erittäin vähän potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (arvioitu GFR < 30 ml/min/1,73 m²), ja näillä potilailla hypotensioriski voi olla suurin (ks. kohta 4.2). Kokemusta loppuvaiheen munuaissairaudesta kärsivien potilaiden hoidosta ei ole lainkaan, joten Neparvis-valmisteen käyttöä ei suositella.

Munuaisten toiminnan heikkeneminen

Neparvis-valmisteen käytön yhteydessä munuaisten toiminta saattaa heikentyä. Kuivuminen tai samanaikainen tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) käyttö saattaa suurentaa riskiä edelleen (ks. kohta 4.5). Annoksen pienentämistä on harkittava potilailla, joiden munuaisten toiminta heikkenee kliinisesti merkittävästi.

Hyperkalemia

Hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden seerumin kaliumpitoisuus on $> 5,4$ mmol/l. Neparvis-valmisteen käytön yhteydessä hyperkalemian riski saattaa suurentua, mutta myös hypokalemiaa voi ilmetä (ks. kohta 4.8). Seerumin kaliumarvojen seuranta on suositeltavaa, varsinkin jos potilaalla on riskitekijöitä, kuten munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus tai aldosteronin vajaakeritystä, tai jos potilas saa ravinnosta runsaasti kaliumia tai käyttää mineralokortikoidiantagonisteja (ks. kohta 4.2). Jos potilaalla ilmenee kliinisesti merkittävää hyperkalemiaa, samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden annoksen muuttamista tai tilapäistä annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä suositellaan. Jos potilaan seerumin kaliumarvo on $> 5,4$ mmol/l, hoidon lopettamista on harkittava.

Angioedeema

Neparvis-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu angioedeemaa. Jos potilaalle kehittyy angioedeema, Neparvis-hoito on keskeytettävä välittömästi ja potilasta on hoidettava ja seurattava asianmukaisesti, kunnes oireet ja merkit ovat kadonneet täysin ja pysyvästi. Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen. Kun potilaalla on ollut vahvistettu kasvoihin ja huuliin rajoittunut angioedeema, se on yleensä hävinnyt ilman hoitoa. Antihistamiineista on kuitenkin ollut apua oireiden lievittämisessä.

Angioedeema, johon liittyy kurkunpään turpoaminen, saattaa johtaa kuolemaan. Jos angioedeema vaikuttaa kieleen, äänihuulten alueeseen tai kurkunpäähän, se todennäköisesti aiheuttaa hengitysteitä. Tällöin potilaalle on annettava nopeasti asianmukaista hoitoa, kuten adrenaliiniliuosta 1 mg/1 ml (0,3–0,5 ml) ja/tai on ryhdyttävä toimenpiteisiin, jotka ovat tarpeen varmistamaan, että potilaan hengitystiet pysyvät auki.

Potilaita, joilla oli aiemmin ilmennyt angioedeemaa, ei tutkittu. Näiden potilaiden hoidossa Neparvis-valmisteella suositellaan varovaisuutta, koska heillä saattaa olla suurentunut angioedeemariski. Neparvis-valmisteen anto on vasta-aiheista potilaille, joilla on aiemmin ilmennyt angioedeemaa ACE:n estäjän tai ATR:n salpaajan käytön yhteydessä, tai joilla on perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema (ks. kohta 4.3).

Tummaihoisilla potilailla on lisääntynyt alttius angioedeeman kehittymiselle (ks. kohta 4.8).

Munuaisvaltimon ahtauma

Neparvis saattaa suurentaa veren urea- ja seerumin kreatiniinipitoisuuksia potilailla, joilla on molemminpuolinen tai toispuolinen munuaisvaltimon ahtauma. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisvaltimon ahtauma, ja munuaisten toiminnan seuraaminen on suositeltavaa.

Potilaat, joiden NYHA-toimintakykyluokka on IV

Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa Neparvis-hoito potilaille, joiden NYHA-toimintakykyluokka on IV, koska kliinistä kokemusta tästä potilasryhmästä on vähän.

B-tyypin natriureettinen peptidi (BNP)

BNP ei sovellu sydämen vajaatoiminnan biomerkkiaineeksi Neparvis-hoitoa saaville potilaille, koska se on neprilysiinin substraatti (ks. kohta 5.1).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Kliinistä kokemusta on rajallisesti keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokitus B) sairastavien potilaiden tai sellaisten potilaiden hoidosta, joiden ASAT/ALAT-arvot ovat yli kaksinkertaiset suhteessa viitearvojen ylärajaan. Näiden potilaiden altistuminen lääkkeelle voi olla tavallista suurempi ja käytön turvallisuutta ei ole osoitettu. Tällaisten potilaiden hoidossa suositellaan noudattamaan varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Neparvis-hoito on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, biliaarinen kirroosi tai kolestaasi (Child-Pughin luokitus C) (ks. kohdat 4.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset, joiden perusteella käyttö on vasta-aiheista

ACE:n estäjät

Neparvis-valmisteen käyttö samanaikaisesti ACE:n estäjien kanssa on vasta-aiheista, sillä neprilysiinin ja ACE:n samanaikainen esto saattaa lisätä angioedeeman riskiä. Neparvis-hoito tulee aloittaa aikaisintaan 36 tuntia ACE:n estäjän viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. ACE:n estäjän käyttö tulee aloittaa aikaisintaan 36 tuntia viimeisen Neparvis-annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Aliskireeni

Neparvis-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohta 4.3). Neparvis-valmisteen antoa yhdistelmänä suorien reniinin estäjien, kuten aliskireenin, kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Neparvis-lääkkeen ja aliskireenin yhdistelmän käyttöön voi mahdollisesti liittyä useammin haittavaikutustapahtumia, kuten hypotensiota, hyperkalemiaa ja heikentynyttä munuaisten toimintaa (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Yhteisvaikutukset, joiden perusteella samanaikaista käyttöä ei suositella

Neparvis sisältää valsartaania ja siksi sitä ei pidä antaa samanaikaisesti muuta ATR-salpaajaa sisältävän valmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Varovaisuutta edellyttävät yhteisvaikutukset

OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraattit, esim. statiinit

In vitro -tulokset osoittavat, että sakubitriili estää OATP1B1- ja OATP1B3-kuljettajaproteiineja. Sen vuoksi Neparvis saattaa lisätä OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraattien, kuten statiinien, systeemistä altistusta. Neparvis-valmisteiden ja atorvastatiinin samanaikainen antaminen suurensi atorvastatiinin ja sen metaboliittien C_{max} -arvon enimmillään kaksinkertaiseksi ja AUC-arvon enimmillään 1,3-kertaiseksi. Neparvis-valmisteiden ja statiinien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Neparvis-valmisteiden ja simvastatiinin samanaikaisen antamisen yhteydessä ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia.

PDE5:n estäjät, kuten sildenafili

Kun vakaassa tilassa oleville hypertensiopotilaille annettiin Neparvis-valmisteiden lisäksi kerta-annos sildenafilia, verenpaine laski huomattavasti enemmän kuin pelkästään Neparvis-valmisteella. Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun Neparvis-hoitoa saaville potilaille aloitetaan sildenafilihoito tai hoito jollakin muulla PDE5:n estäjällä.

Kalium

Kaliumia säästävien diureettien (triamtereenin tai amiloridin), mineralokortikoidiantagonistien (kuten spironolaktonin tai eplerenonin), kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden lääkkeiden (kuten hepariinin) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuuksia. Seerumin kaliumarvojen seuranta on suositeltavaa, jos Neparvis-valmistetta annetaan samanaikaisesti näiden lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi 2:n (COX-2) estäjät

Neparvis-valmisteiden ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä iäkkäillä potilailla, potilailla, joiden nestetilavuus on vähentynyt (kuten diureetteja käyttävillä potilailla), tai potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Sen vuoksi suositellaan munuaisten toiminnan seurantaa, kun NSAID-lääkkeitä samanaikaisesti käytettäville potilaille aloitetaan Neparvis-hoito tai sitä muutetaan (ks. kohta 4.4).

Litium

Litiumin ja ACE:n estäjien tai ATR:n salpaajien samanaikaisen käytön aikana on ilmoitettu ohimenevää seerumin litiumpitoisuuksien suurenemista ja toksisuutta. Neparvis-valmisteiden ja litiumin välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Siksi tämän yhdistelmän käyttöä ei suositella. Seerumin litiumpitoisuuden huolellista seurantaa suositellaan, jos yhdistelmän käyttö on tarpeen. Jos käytetään myös diureettia, litiumtoksisuuden riski saattaa lisääntyä entisestään.

Furosemiidi

Neparvis-valmisteiden ja furosemidin samanaikainen anto ei vaikuttanut Neparvis-valmisteiden farmakokinetiikkaan, mutta pienensi furosemidin C_{max} -arvoa 50 % ja AUC-arvoa 28 %. Vaikka virtsan volyymissä ei todettu merkityksellistä muutosta, natriumin erittyminen virtsaan väheni 4 ja 24 tunnin kuluessa samanaikaisesta annosta. Furosemidin keskimääräinen vuorokausiannos pysyi samana lähtötilanteesta PARADIGM-HF-tutkimuksen loppuun Neparvis-valmistetta saaneilla potilailla.

Nitraatit, esim. nitroglyseriini

Neparvis-valmisteiden ja laskimoon annetun nitroglyseriinin välillä ei todettu yhteisvaikutuksia verenpaineen alenemisen suhteen. Nitroglyseriini ja Neparvis-valmisteiden samanaikaiseen antoon liittyi 5 sydämen lyönnin ero sykkeessä (per minuutti) pelkkään nitroglyseriiniin verrattuna. Neparvis-lääkkeen samanaikainen käyttö kielen alle, suun kautta tai ihon kautta annosteltavien nitraattien kanssa voi aiheuttaa samanlaisen vaikutuksen sydämen sykkeeseen. Yleensä annosmuutoksiin ei ole tarvetta.

OATP- ja MRP2-kuljettajaproteiinit

Sakubitriilin aktiivinen metaboliitti (LBQ657) ja valsartaani ovat OATP1B1:n, OATP1B3:n, OAT1:n ja OAT3:n substraatteja; valsartaani on myös MRP2:n substraatti. Neparvis-valmisteen samanaikainen käyttö OATP1B1:n, OATP1B3:n tai OAT3:n estäjien (kuten rifampisiinin, siklosporiinin), OAT1:n estäjien (kuten tenofoviirin, sidofoviirin) tai MRP2:n estäjien (kuten ritonaviirin) kanssa saattaa sen vuoksi lisätä systeemistä altistusta LBQ657:lle tai valsartaanille. Asianmukaista huolellisuutta on noudatettava, kun aloitetaan tai lopetetaan tällaisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö.

Metformiini

Neparvis-valmisteen ja metformiinin samanaikainen anto pienensi sekä metformiinin C_{max} - että AUC-arvoa 23 %. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta. Potilaan kliininen tila on sen vuoksi arvioitava aloitettaessa Neparvis-hoitoa metformiinia saaville potilaille.

Ei merkittäviä yhteisvaikutuksia

Neparvis-valmisteen käytön aikana ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia, kun sitä annettiin samanaikaisesti digoksiinin, varfariinin, hydroklooritiatsidin, amlodipiinin, omepratsolin, karvedilolin tai levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin yhdistelmän kanssa.

Sytokromi P450 (CYP450) -entsyymeihin liittyvät yhteisvaikutukset

In vitro -aineenvaihduntatutkimukset osoittavat, että CYP450-entsyymeihin perustuvien yhteisvaikutusten todennäköisyys on pieni, koska Neparvis-valmisteen metaboloituminen CYP450-entsyymien välityksellä on vähäistä. Neparvis ei ole CYP450-entsyymien induktori eikä estäjä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Neparvis-lääkkeen käyttöä ei suositella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ja lääkkeen käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Valsartaani

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. ATR:n salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos ATR:n salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikana turvalliseksi todettu verenpainelääkitys, ellei ATR:n salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ATR:n salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys. Tiedetään, että altistuminen ATR:n salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminnan heikkeneminen, lapsiveden määrän pieneneminen, kallon luutumisen hidastuminen) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminnan pettäminen, hypotensio, hyperkalemia).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ATR:n salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ATR:n salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohta 4.3).

Sakubitriili

Sakubitriilin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa ei ole kokemusta. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Neparvis

Neparvis-lääkkeen käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa ei ole kokemusta. Neparvis-lääkkeellä suoritetuissa eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Neparvis ihmisen rintamaitoon. Neparvis-valmisteen aineosat, sakubitriili ja valsartaani, erittyivät imettävien rottien maitoon (ks. kohta 5.3). Valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana rintaruokittuihin vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisen riskin vuoksi. On päätettävä, pidättäydytäänkö rintaruokinnasta vai lopetetaanko Neparvis-valmisteen käyttö rintaruokinnan ajaksi, ottaen huomioon Neparvis-valmisteen merkitys äidille.

Hedelmällisyys

Neparvis-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Koiras- ja naarasrotilla tehdyissä tutkimuksissa ei osoitettu hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Neparvis-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että valmiste voi joskus aiheuttaa heitehuimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kaikista yleisimmin raportoidut haittavaikutukset Neparvis-hoidon aikana ovat olleet hypotensio, hyperkalemia ja munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). Angioedeemaa on raportoitu Neparvis-hoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus).

Neparvis-valmisteen turvallisuutta kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla arvioitiin keskeisessä vaiheen III PARADIGM-HF-tutkimuksessa, jossa verrattiin potilaita, jotka saivat kaksi kertaa vuorokaudessa 97 mg/103 mg Neparvis-valmistetta (n = 4 203) tai 10 mg enalapriilia (n = 4 229). Neparvis-ryhmään satunnaistettujen potilaiden altistuksen keston mediaani oli 24 kuukautta. 3 271 potilasta hoidettiin yli yhden vuoden ajan.

PARADIGM-HF-tutkimuksessa aiemmin ACE:n estäjä- ja/tai ATR:n salpaajalääkitystä saaneiden tutkittavien piti lisäksi onnistuneesti jatkaa perättäiset enalapriili- ja Neparvis-valmisteen hoitajaksot loppuun alkuseurantajakson (run-in) aikana (lääkealtistuksen mediaani oli 15 päivää enalapriilille ja 29 päivää Neparvis-valmisteelle) ennen kuin heidät satunnaistettiin kaksoissokkoutettuun vaiheeseen. Enalapriinin alkuseurantajakson aikana 1 102 potilasta (10,5 %) lopetti tutkimuksen pysyvästi; 5,6 % haittavaikutuksen vuoksi, joista yleisimpiä olivat munuaisten toimintahäiriö (1,7 %), hyperkalemia (1,7 %) ja hypotensio (1,4 %). Neparvis-valmisteen alkuseurantajakson aikana 10,4 % potilaista lopetti tutkimuksen pysyvästi; 5,9 % haittavaikutuksen vuoksi, joista yleisimpiä olivat munuaisten toimintahäiriö (1,8 %), hypotensio (1,7 %) ja hyperkalemia (1,3 %). Alkuseurantajaksolla tapahtuneiden tutkimuksen keskeyttämisten vuoksi seuraavassa taulukossa esitettyjen haittavaikutusten määrät saattavat olla pienempiä kuin käytännön kliinisessä työssä oletetaan.

PARADIGM-HF-tutkimuksen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana ilmenneen haittavaikutuksen vuoksi hoidon keskeytti Neparvis-ryhmässä 450 potilasta (10,7 %) ja enalapriiliryhmässä 516 potilasta (12,2 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on järjestetty elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti ja esiintymistiheyden mukaan yleisimmistä alkaen seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Luettelo haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Suosittelutermi	Yleisyysluokka
Veri ja imukudos	Anemia	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperkalemia*	Hyvin yleinen
	Hypokalemia	Yleinen
	Hypoglykemia	Yleinen
Hermosto	Heitehuimaus	Yleinen
	Päänsärky	Yleinen
	Pyörtyminen	Yleinen
	Asentohuimaus	Melko harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus	Yleinen
Verisuonisto	Hypotensio*	Hyvin yleinen
	Ortostaattinen hypotensio	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Yleinen
	Pahoinvointi	Yleinen
	Gastriitti	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Melko harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen
	Angioedeema*	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatie	Munuaistoiminnan huononeminen*	Hyvin yleinen
	Munuaisten vajaatoiminta (munuaisten vajaatoiminta, munuaisten äkillinen vajaatoiminta)	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	Yleinen
	Voimattomuus	Yleinen

* Ks. kohta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Angioedeema

Angioedeemaa on ilmoitettu Neparvis-valmistetta saaneilla potilailla. PARADIGM-HF-tutkimuksessa angioedeemaa raportoitiin 0,5 %:lla Neparvis-valmistetta saaneista potilaista ja 0,2 %:lla enalapriilia saaneista potilaista. Angioedeeman ilmaantuvuus oli suurempi mustaihoisilla Neparvis-valmistetta saaneilla (2,4 %) ja enalapriilia saaneilla (0,5 %) (ks. kohta 4.4).

Hyperkalemia ja kaliumpitoisuus seerumissa

PARADIGM-HF-tutkimuksessa Neparvis-valmistetta saaneista potilaista 11,6 %:lla ilmoitettiin hyperkalemiaa ja 19,7 %:lla potilaista oli yli 5,4 mmol/l:n seerumin kaliumpitoisuus, kun vastaavat luvut enalapriilihoitoa saaneilla potilailla olivat 14,0 % ja 21,1 %.

Verenpaine

PARADIGM-HF-tutkimuksessa Neparvis-valmistetta saaneista potilaista 17,6 %:lla raportoitiin hypotensiota ja 4,76 %:lla kliinisesti merkitsevää alhaista systolista verenpainetta (< 90 mmHg ja > 20 mmHg:n alenema lähtötasosta). Vastaavat luvut enalapriilihoitoa saaneilla potilailla olivat 11,9 % ja 2,67 %.

Munuaisten vajaatoiminta

PARADIGM-HF-tutkimuksessa Neparvis-valmistetta saaneista potilaista 10,1 %:lla raportoitiin munuaisten vajaatoimintaa, kun vastaava luku enalapriilihoitoa saaneilla potilailla oli 11,5 %.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen liittyvää tietoa ihmisistä on vähän. Terveillä vapaaehtoisilla tutkittiin kerta-annoksena annetun Neparvis-valmisteen 583 mg sakubitriilia ja 617 mg valsartaania sisältävää annosta ja toistuvia 437 mg sakubitriilia ja 463 mg valsartaania sisältäviä annoksia (14 päivää) ja ne siedettiin hyvin.

Yliannostuksen todennäköisin oire on hypotensio, joka johtuu Neparvis-valmisteen verenpainetta alentavista vaikutuksista. Potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa.

Lääkevalmiste ei todennäköisesti eliminoidu hemodialyysissä, koska se sitoutuu voimakkaasti proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet; angiotensiini II -reseptorin salpaajat, muut yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: C09DX04

Vaikutusmekanismi

Neparvis-valmisteen vaikutusmekanismi perustuu sen toimintaan angiotensiinireseptorin ja neprilysiinin estäjänä, sillä sen sisältämän sakubitriiliaiholääkkeen aktiivinen metaboliitti LBQ657 estää neprilysiiniä (neutraaliendopeptidaasi; NEP) ja samanaikaisesti valsartaani salpaa tyypin I angiotensiini II (AT1) -reseptoria. Neparvis-valmisteen toisiaan täydentävät kardiovaskulaariset hyödyt sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla johtuvat siitä, että LBQ657 lisää neprilysiinin pilkkomia peptidejä, kuten natriureettisia peptidejä (NP) ja samanaikaisesti valsartaani estää angiotensiini II:n vaikutuksia. Natriureettiset peptidit vaikuttavat aktiivisella membraaniin sitoutuneita guanylyylisyklaasiin kytkettyjä reseptoreja, minkä seurauksena toisiolähetin, syklisen guanosinimonofosfaatin (cGMP), pitoisuudet suurenevat, mikä saattaa johtaa vasodilataatioon, natriureesiin, diureesiin, antihypertrofisiin ja antifibroottisiin vaikutuksiin. Lisäksi glomerulusten suodatusnopeus suurenee, munuaisten verenkierto lisääntyy, reniinin ja aldosteronin vapautuminen estyy ja sympaattinen aktiivisuus vähenee.

Valsartaani estää angiotensiini II:n haitallisia kardiovaskulaarisia ja munuaisiin kohdistuvia vaikutuksia salpaamalla selektiivisesti AT1-reseptoria. Lisäksi se estää angiotensiini II:sta riippuvaista aldosteronin vapautumista. Tämä estää RAA-järjestelmän jatkuvaa aktiivisuutta, mikä johtaisi vasokonstriktioon, munuaisperäiseen natriumin ja nesteen kertymiseen, solujen kasvun ja

lisääntymisen aktivoitumiseen ja sen seurauksena maladaptiivisiin kardiovaskulaarisiin rakennemuutoksiin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Neparvis-valmisteen farmakodynaamisia vaikutuksia arvioitiin antamalla kerta-annoksia ja toistuvia annoksia terveille tutkittaville ja sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja vaikutukset ovat yhdenmukaiset samanaikaisen neprilysiinin eston ja reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän salpauksen kanssa. Seitsemän päivää kestäneessä valsartaanikontrolloidussa tutkimuksessa Neparvis-valmisteen antaminen potilaille, joilla oli alentunut ejektiofraktio (HFrEF), johti alussa lisääntyneeseen natriureesiin, lisäsi virtsan cGMP:tä ja pienensi keskialueen A-tyypin natriureettisen propeptidin (MR-proANP) ja N-terminaalisen B-tyypin natriureettisen propeptidin (NT-proBNP) pitoisuuksia plasmassa valsartaaniin verrattuna. 21 päivää kestäneessä HFrEF-potilailla tehdyssä tutkimuksessa Neparvis vähensi lähtötilanteeseen verrattuna huomattavasti virtsan A-tyypin natriureettista peptidiä (ANP:tä) ja cGMP:tä ja plasman cGMP:tä sekä vähensi plasman NT-proBNP:tä, aldosteronia ja endoteliini 1:tä. Samalla myös AT1-reseptori salpautui, minkä osoittivat plasman reniiniaktiivisuuden lisääntyminen ja plasman reniinipitoisuuksien suureneminen. PARADIGM-HF-tutkimuksessa Neparvis vähensi plasman NT-proBNP:tä ja lisäsi plasman B-tyypin natriureettista peptidiä (BNP) ja virtsan cGMP:tä enalapriiliin verrattuna. BNP ei ole sopiva sydämen vajaatoiminnan biomerkkiaine Neparvis-hoitoa saavilla potilailla, koska BNP on neprilysiinin substraatti (ks. kohta 4.4). NT-proBNP ei puolestaan ole neprilysiinin substraatti ja siksi se on sopivampi biomerkkiaine.

Terveillä miespuolisilla tutkittavilla tehdyssä kattavassa kliinisessä QTc-tutkimuksessa kerta-annoksina annettujen Neparvis-valmisteen 194 mg sakubtriilia ja 206 mg valsartaania ja 583 mg sakubtriilia ja 617 mg valsartaania sisältävillä annoksilla ei ollut lainkaan vaikutusta sydämen repolarisaatioon.

Neprilysiini on yksi monista entsyymeistä, jotka osallistuvat beeta-amyloidin (A β) poistamiseen aivoista ja selkäydinnesteestä (CSF). Kun terveille tutkittaville annettiin Neparvis-valmistetta 194 mg sakubtriilia ja 206 mg valsartaania sisältävä annos kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, selkäydinnesteen A β 1-38 lisääntyi lumevalmisteeseen verrattuna; selkäydinnesteen A β 1-40:n ja A β 1-42:n pitoisuuksissa ei tapahtunut muutoksia. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tiedetä (ks. kohta 5.3).

Kliininen teho ja turvallisuus

Vahvuuksiin 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg ja 97 mg/103 mg viitataan joissakin julkaisuissa termein 50, 100 tai 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF oli monikansallinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus, johon osallistui 8 442 potilasta ja jossa verrattiin Neparvis-valmistetta ja enalapriilia. Molempia valmisteita annettiin sydämen vajaatoiminnan muun hoidon lisäksi aikuisille potilaille, joilla oli NYHA-luokan II–IV krooninen sydämen vajaatoiminta ja alentunut ejektiofraktio (vasemman kammion ejektiofraktio [LVEF] \leq 40 %, muutettu myöhemmin \leq 35 %:ksi). Ensijainen yhdistelmäpäätemuuttuja oli kardiovaskulaarikuolema tai sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoito. Potilaat, joiden systolinen verenpaine oli $<$ 100 mmHg, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) ja vaikea maksan vajaatoiminta, suljettiin pois tutkimuksen seulontavaiheessa ja siksi tällaisia potilaita ei prospektiivisesti tutkittu.

Ennen osallistumistaan tutkimukseen potilaita oli hoidettu hyvin ja he olivat saaneet tavanomaista hoitoa ACE:n estäjillä tai ATR:n salpaajilla ($>$ 99 %), beetasalpaajilla (94 %), mineralokortikoidiantagonisteilla (58 %) ja diureeteilla (82 %). Seurannan keston mediaani oli 27 kuukautta ja potilaita hoidettiin korkeintaan 4,3 vuoden ajan.

Potilaiden täytyi keskeyttää hoitonsa ACE:n estäjällä tai ATR:n salpaajalla ja siirtyä sekventiaaliseen yksöissokkoutettuun alkuseurantajaksoon, jonka aikana he saivat 10 mg enalapriilia kaksi kertaa vuorokaudessa, minkä jälkeen he siirtyivät yksöissokkoutettuun hoitoon, jonka aikana he saivat 100 mg Neparvis-valmistetta kaksi kertaa vuorokaudessa, josta annos suurennettiin 200 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa (tänä aikana tapahtuneet hoidon keskeytykset, ks. kohta 4.8). Tämän jälkeen tutkittavat satunnaistettiin tutkimuksen kaksoissokkoutettuun vaiheeseen, jonka aikana he saivat joko 200 mg Neparvis-valmistetta tai 10 mg enalapriilia kaksi kertaa vuorokaudessa [Neparvis (n = 4 209); enalapriili (n = 4 233)].

Tutkimuspopulaation keski-ikä oli 64 vuotta ja 19 % tutkittavista oli vähintään 75-vuotiaita. Satunnaistamishetkellä 70 % potilaista luokiteltiin NYHA-luokkaan II, 24 % luokkaan III ja 0,7 % luokkaan IV. Keskimääräinen LVEF oli 29 % ja 963 (11,4 %) potilaalla lähtötilanteen LVEF oli > 35 % ja ≤ 40%.

Tutkimuksen päättyessä 76 % Neparvis-ryhmän potilaista käytti edelleen 200 mg:n tavoiteannosta kaksi kertaa vuorokaudessa (keskimääräinen vuorokausiannos oli 375 mg). Tutkimuksen päättyessä 75 % enalapriiliryhmän potilaista käytti edelleen 10 mg:n tavoiteannosta kaksi kertaa vuorokaudessa (keskimääräinen vuorokausiannos oli 18,9 mg).

Neparvis-hoito oli tehokkaampaa kuin enalapriilihoito, sillä se pienensi kardiovaskulaarikuoleman tai sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalahoidojen riskin 21,8 %:iin verrattuna 26,5 %:iin enalapriilihoitoa saaneilla potilailla. Absoluuttinen riski pieneni 4,7 % kardiovaskulaarikuoleman ja sydämen vajaatoiminnasta johtuvan yhdistelmämuuttujan osalta, 3,1 % pelkän kardiovaskulaarikuoleman suhteen ja 2,8 % pelkän ensimmäisen sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon suhteen. Ensisijaisen yhdistelmäpäätemuuttujan suhteellinen riski pieneni 20 % enalapriiliin nähden (ks. taulukko 2). Tämä vaikutus havaittiin varhain ja se säilyi koko tutkimuksen ajan (ks. kuva 1). Molemmat ensisijaisen yhdistelmäpäätemuuttujan komponentit vaikuttivat riskin pienenemiseen. Kardiovaskulaarikuolemantapauksista 45 % oli äkillisiä kuolemantapauksia, ja niiden määrä pieneni 20 %:lla Neparvis-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna enalapriililla hoidettuihin potilaisiin (riskisuhde 0,80, p = 0,0082). Kardiovaskulaarikuolemantapauksista 26 % johtui pumppausvajavuudesta, ja niiden määrä pieneni 21 %:lla Neparvis-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna enalapriililla hoidettuihin potilaisiin (riskisuhde 0,79, p = 0,0338).

Tämä riskin pieneneminen havaittiin kaikissa alaryhmissä, jotka perustuivat sukupuoleen, ikään, rotuun, maantieteelliseen sijaintiin, NYHA-luokitukseen (II/III), ejektiofraktioon, munuaisten toimintaan, diabetes- tai hypertensiotautaan, aiempaan sydämen vajaatoiminnan vuoksi saatuun hoitoon ja eteisvärinäin.

Neparvis pidensi elossaoloaikaa ja vähensi merkittävästi kaikki kuolinsyyt kattavaa kuolleisuutta 2,8 % (Neparvis 17 %, enalapriili 19,8 %). Suhteellinen riski pieneni 16 %:lla enalapriiliin verrattuna (ks. taulukko 2).

Taulukko 2 Hoidon vaikutus ensisijaiseen yhdistelmäpäätemuuttuun, sen osatekijöihin ja kaikki kuolinsyyt kattavaan kuolleisuuteen, seurannan mediaani 27 kuukautta

	Neparvis N = 4 187 [#] n (%)	Enalapriili N = 4 212 [#] n (%)	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Suhteellisen riskin vähennä	p-arvo ***
Kardiovaskulaarikuoleman ja sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoitoon ensisijainen yhdistelmäpäätemuuttuja*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20 %	0,0000002
Ensisijaisen yhdistelmäpäätemuuttujan yksittäiset osatekijät					
Kardiovaskulaarikuolema**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20 %	0,00004
Ensimmäinen sairaalahoito sydämen vajaatoiminnan vuoksi	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21 %	0,00004
Toissijainen päätetapahtuma					
Kaikki kuolinsyyt kattava kuolleisuus	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16 %	0,0005

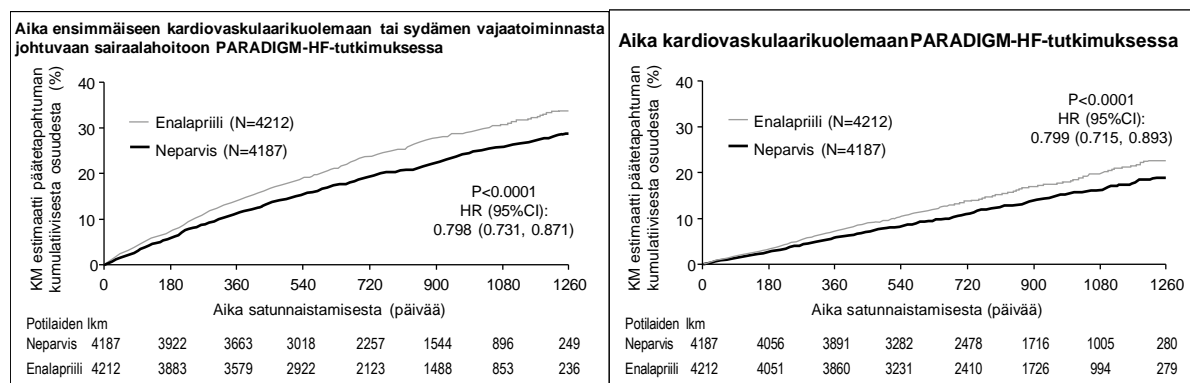
*Ensisijainen päätemuuttuja määriteltiin aikana ensimmäiseen tapahtumaan, joita olivat kardiovaskulaarikuolema tai sairaalahoito sydämen vajaatoiminnan vuoksi.

**Kardiovaskulaarikuolema kattaa potilaat, jotka kuolivat viimeiseen tietojenkeräyspäivään mennessä aiemmasta sairaalahoitosta riippumatta.

***Yksisuuntainen p-arvo

[#] Koko analyysisarja

Kuva 1 Kaplan-Meier-käyrät ensisijaiselle yhdistelmäpäätemuuttujalle ja kardiovaskulaarikuoleman osatekijälle



TITRATION

TITRATION oli 12 viikon pituinen turvallisuus- ja siedettävyydetutkimus, johon osallistui 538 potilasta, joilla oli krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV) ja systolinen toimintahäiriö (vasemman kammion ejektiofraktio $\leq 35\%$) ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet ACE:n estäjiä tai ATR:n salpaajia tai jotka ennen tutkimukseen osallistumistaan olivat saaneet vaihtelevia annoksia ACE:n estäjiä tai ATR:n salpaajia. Potilaille annettu Neparvis-valmiste aloitusannos oli 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja annos suurennettiin 100 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa ja sitten tavoiteannokseen 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa joko 3 viikon tai 6 viikon kuluessa.

Suurempi osa potilaista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet ACE:n estäjiä tai ATR:n salpaajia tai jotka saivat pieniannoksista hoitoa (joka vastasi < 10 mg enalapriilia vuorokaudessa), pystyi saavuttamaan ja jatkamaan 200 mg:n Neparvis-annoksen ottamista, kun annos suurennettiin 6 viikon aikana (84,8 %) verrattuna 3 viikon aikana (73,6 %) tapahtuneeseen annoksen suurentamiseen. Yhteensä 76 % potilaista saavutti Neparvis-valmisteen tavoiteannoksen 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja jatkoi sitä keskeyttämättä hoitoa tai pienentämättä annosta 12 viikon ajan.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Neparvis-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatristen potilasryhmien hoidossa sydämen vajaatoiminnan hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Neparvis-valmisteen sisältämän valsartaanin biologinen hyötyosuus on suurempi kuin muilla markkinoilla olevien tablettimuotoisilla valmisteilla: Neparvis-valmisteen sisältämä 26 mg, 51 mg ja 103 mg valsartaania on vastaava kuin muilla tablettimuotoisilla markkinoilla olevilla valmisteilla, jotka sisältävät 40 mg, 80 mg ja 160 mg valsartaania.

Imeytyminen

Suun kautta antamisen jälkeen Neparvis hajoaa valsartaaniksi ja sen aihiolääkkeeksi sakubitriiliksi. Sakubitriili metaboloituu edelleen aktiiviseksi metaboliitiksi LBQ657:ksi. Valsartaani saavuttaa huippupitoisuutensa plasmassa 2 tunnin kuluttua, sakubitriili 1 tunnin kuluttua ja LBQ657 2 tunnin kuluttua. Sakubitriilin absoluuttisen oraalisin hyötyosuuden arvioidaan olevan yli 60 % ja valsartaanin 23 %.

Kun Neparvis-valmistetta annettiin kaksi kertaa vuorokaudessa, sakubitriilin, LBQ657:n ja valsartaanin vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin kolmessa vuorokaudessa. Sakubitriili ja valsartaani eivät vakaassa tilassa akkumuloidu merkittävästi, mutta LBQ657 akkumuloituu 1,6-kertaisesti. Valmisteen antaminen aterian yhteydessä ei vaikuta kliinisesti merkityksellisellä tavalla sakubitriilin, LBQ657:n ja valsartaanin systeemiin altistuksiin. Neparvis voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Jakautuminen

Sakubitriili, LBQ657 ja valsartaani sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin (94–97 %). Kun verrattiin altistuksia plasmassa ja selkäydinnesteessä, todettiin, että LBQ657:n kyky läpäistä veri-aivoeste on vähäinen (0,28 %). Keskimääräinen valsartaanin näennäinen jakautumistilavuus oli 75 litraa ja sakubitriilin 103 litraa.

Biotransformaatio

Sakubitriili muuttuu karboksyyliesteriäsiin 1b:n ja 1c:n vaikutuksesta helposti LBQ657:ksi. LBQ657 ei metaboloituu edelleen merkittävästi. Valsartaanin metaboloituminen on hyvin vähäistä; vain noin 20 % annoksesta saadaan talteen metaboliitteina. Plasmasta on todettu valsartaanin hydroksyyli metaboliittia pieninä pitoisuuksina (< 10 %).

Sakubitriilin ja valsartaanin CYP450-entsyymivälitteinen metabolia on hyvin vähäistä, joten CYP450-entsyymeihin vaikuttavilla lääkevalmisteilla ei odoteta olevan vaikutusta farmakokinetiikkaan.

Eliminaatio

Suun kautta antamisen jälkeen 52–68 % sakubitriilistä (pääasiassa LBQ657:nä) ja noin 13 % valsartaanista ja sen metaboliiteista erittyy virtsaan; 37–48 % sakubitriilistä (pääasiassa LBQ657:nä) ja 86 % valsartaanista ja sen metaboliiteista erittyy ulosteeseen.

Sakubitriili, LBQ657 ja valsartaani poistuvat plasmasta niin, että sakubitriilin keskimääräinen eliminaatiopuoliintumisaika ($T_{1/2}$) on noin 1,43 tuntia, LBQ657:n 11,48 tuntia ja valsartaanin 9,90 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Sakubitriilin, LBQ657:n ja valsartaanin farmakokinetiikka oli suunnilleen lineaarinen Neparvis-valmisteen annosalueella, joka vaihteli annoksesta 24 mg sakubitriilia/26 mg valsartaania annokseen 97 mg sakubitriilia/103 mg valsartaania.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Yli 65-vuotiailla tutkittavilla LBQ657-altistus on 42 % suurempi ja valsartaanialtistus 30 % suurempi kuin nuoremmilla tutkittavilla.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla munuaisten toiminnan ja systeemisen altistuksen välillä todettiin korrelaatio LBQ657:llä. Altistuminen LBQ657:lle keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastavilla potilailla oli 1,4 kertaa suurempi ja altistuminen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastavilla potilailla 2,2 kertaa suurempi kuin potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, suurin PARADIGM-HF-tutkimukseen osallistunut potilasryhmä). Altistuminen valsartaanille oli samankaltainen potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta kuin potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta. Dialyysihoitoa saavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia. LBQ657 ja valsartaani sitoutuvat kuitenkin voimakkaasti plasman proteiineihin eivätkä siten todennäköisesti poistu tehokkaasti dialyysissä.

Heikentynyt maksan toiminta

Samankaltaisiin terveisiin tutkittaviin verrattuna lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sakubitriilialtistus suureni 1,5-kertaiseksi ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 3,4-kertaiseksi. Vastaavat LBQ657-altistukset suurenvat 1,5- ja 1,9-kertaisiksi ja valsartaanialtistukset 1,2- ja 2,1-kertaisiksi. Terveisiin kaltaistettuihin tutkittaviin verrattuna LBQ657:n vapaiden pitoisuuksien aiheuttama altistus suureni kuitenkin 1,47-kertaisesti potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, ja 3,08-kertaisesti potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta. Valsartaanin vapaiden pitoisuuksien aiheuttamat altistukset suurenvat vastaavasti 1,09-kertaisesti ja 2,20-kertaisesti. Neparvis-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa, sappikirroosia tai kolestaasia sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Sukupuolen vaikutus

Neparvis-valmisteen (sakubitriilin, LBQ657:n ja valsartaanin) farmakokinetiikka on samanlainen mies- ja naispuolisilla tutkittavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä hedelmällisyyttä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset (Neparvis-valmistetta ja/tai sen komponentteja sakubitriilia tai valsartaania sisältävät tutkimukset mukaan lukien) eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Hedelmällisyys, lisääntyminen ja kehitys

Neparvis-hoito organogeneesin aikana lisäsi rottien alkio/sikiökuolleisuutta vähintään 49 mg sakubitriilia/51 mg valsartaania/kg sisältävällä vuorokausiannoksella ($\leq 0,72$ -kertainen ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen [MRHD] nähden AUC-arvosta laskettuna) ja kaneilla vähintään

4,9 mg sakubitriliä/5,1 mg valsartaania/kg sisältävällä vuorokausiannoksella (2-kertainen MRHD-annokseen nähden valsartaanin AUC-arvosta laskettuna ja 0,03-kertainen LBQ657:n AUC-arvosta laskettuna). Sikiökauden hydrokefalian pienen ilmaantuvuuden perusteella valmiste on teratogeeninen. Teratogeenisuus liittyy emolle toksisiin annoksiin, mikä todettiin kaneilla vähintään 4,9 mg sakubitriliä/5,1 mg valsartaania/kg sisältävällä Neparvis-annoksella vuorokaudessa. Kardiovaskulaarisia poikkeavuuksia (pääosin kardiomegaliaa) havaittiin kanisikiöillä annostasoilla, jotka eivät olleet emolle toksisia (1,46 mg sakubitriliä/1,54 mg valsartaania/kg/vrk). Kaneilla todettiin myös kahden luustoon liittyvän muutoksen lievää lisääntymistä sikiöillä (sikiöaikainen rintalastan kehityshäiriö, rintalastan kaksiosainen luutuminen), kun emoille annettiin Neparvis-valmistetta annoksella 4,9 mg sakubitriliä/5,1 mg valsartaania/kg/vrk. Neparvis-valmisteen haitalliset vaikutukset alkioon ja sikiöön johtuvat ATR:n salpaajavaikutuksista (ks. kohta 4.6).

Organogeneesin aikana sakubitrilihoito aiheutti alkio- ja sikiökuolemia ja alkioon ja sikiöön kohdistuvaa toksisuutta (alentuneita sikiöiden painoja ja luuston epämuodostumia) kaneilla annoksilla, joihin liittyi emotoksisuutta (500 mg/kg/vrk; LBQ657:n AUC-arvon perusteella 5,7-kertainen MRHD-annokseen nähden). Lievää yleistä luutumisen hidastumista todettiin annoksilla > 50 mg/kg/vrk. Tätä löydöstä ei pidetä haitallisena. Näyttöä alkio- tai sikiötoksisuudesta tai teratogeenisuudesta ei todettu sakubitriliä saaneilla rotilla. Sakubitriliin annos, joka ei aiheuta haittavaikutuksia (NOAEL) alkion tai sikiölle, oli vähintään 750 mg/kg/vrk rotilla ja 200 mg/kg/vrk kaneilla (LBQ657:n AUC-arvon perusteella 2,2-kertainen MRHD-annokseen nähden).

Rottien pre- ja postnataalista kehitystä selvittäneet tutkimukset, jotka tehtiin sakubitrilillä suurina annoksina, jotka olivat korkeintaan 750 mg/kg vuorokaudessa (2,2-kertaiset MRHD-annokseen nähden AUC-arvosta laskettuna), ja valsartaanilla annoksina, jotka olivat korkeintaan 600 mg/kg vuorokaudessa (0,86-kertaiset MRHD-annokseen nähden AUC-arvosta laskettuna), osoittavat että Neparvis-hoito organogeneesin, tiineyden ja imetyksen aikana saattaa vaikuttaa poikasten kehitykseen ja selviytymiseen.

Muut prekliiniset löydökset

Neparvis

Neparvis-valmisteen vaikutuksia selkäydinnesteen ja aivokudoksen beeta-amyloidipitoisuuksiin arvioitiin nuorilla (2–4-vuotiailla) cynomolgus-apinoilla, jotka saivat Neparvis-valmistetta (24 mg sakubitriliä/26 mg valsartaania/kg vuorokaudessa) kahden viikon ajan. Tässä tutkimuksessa cynomolgus-apinoiden selkäydinnesteen beeta-amyloidipuhdistuma väheni, mikä samalla suurensi selkäydinnesteen A β 1-40-, A β 1-42- ja A β 1-38-pitoisuuksia. Aivojen A β -pitoisuuksissa ei havaittu vastaavaa suurenemista. Kahden viikon pituisessa tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla ihmisillä ei havaittu selkäydinnesteen A β 1-40- tai A β 1-42-pitoisuuksien suurenemista (ks. kohta 5.1). Toksikologisessa tutkimuksessa cynomolgus-apinoilla, jotka saivat Neparvis-valmistetta 146 mg sakubitriliä/154 mg valsartaania/kg vuorokaudessa 39 viikon ajan, näyttöä ei saatu amyloidiplakeista aivoissa. Tässä tutkimuksessa amyloidin määrää ei kuitenkaan mitattu kvantitatiivisesti.

Sakubitrili

Sakubitrililla hoidetuilla nuorilla rotilla (7-70 päivää syntymän jälkeen) todettiin iänmukaisen luumassan kehittymisen ja luiden pidentymisen vähentymistä. Aikuisilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin vain vähäinen ohimenevä luun mineraalitiheyttä vähentävä vaikutus, mutta ei vaikutusta muihin luun kasvuun vaikuttaviin parametreihin, mikä viittaa siihen, että sakubitrilillä ei normaalitilanteessa ole merkityksellistä vaikutusta aikuisten potilaiden luustoon. Sakubitriliin lievää ohimenevää häiritsevää vaikutusta aikuisten murtumien parantumisen varhaisvaiheessa ei kuitenkaan voida sulkea pois.

Valsartaani

Valsartaanilla hoidetuilla nuorilla rotilla (7-70 päivää syntymän jälkeen), jopa 1 mg/kg/vrk annokset aiheuttivat pysyviä korjautumattomia muutoksia munuaisissa, kuten munuaistiehyeen sairautta (johon joskus liittyi munuaistiehyeen epiteelin kuoliota) ja munuaisaltaan laajentumaa. Nämä munuaismuutokset ovat odotettavissa olevia angiotensiinikonvertaasin ja angiotensiini II -reseptorin tyypin 1 salpaajien liioiteltuja farmakologisia vaikutuksia rotilla, joita on hoidettu ensimmäisten

13 elinpäivän aikana. Tämä ajanjakso vastaa ihmisen raskauden 36. viikkoa, joka voi joskus pidentyä jopa 44 viikkoon hedelmöitymisestä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa
Krospondoni, tyyppi A
Magnesiumstearaatti
Talkki
Kolloidinen, vedetön piidioksidi

Kalvopäällyste

Neparvis 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit
Hypromelloosi, substituutiotyyppi 2910 (3 mPa s)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 4000
Talkki
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

Neparvis 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit
Hypromelloosi, substituutiotyyppi 2910 (3 mPa s)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 4000
Talkki
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)

Neparvis 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit
Hypromelloosi, substituutiotyyppi 2910 (3 mPa s)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 4000
Talkki
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaus. Yksi läpipainopakkaus sisältää 10 tai 14 kalvopäällysteistä tablettia.

Neparvis 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkauskoot: 14, 20, 28 tai 56 kalvopäällysteistä tablettia ja monipakkaus, joka sisältää 196 (7 x 28) kalvopäällysteistä tablettia.

Neparvis 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkauskoot: 14, 20, 28 tai 56 kalvopäällysteistä tablettia ja monipakkaus, joka sisältää 168 (3 x 56) tai 196 (7x28) kalvopäällysteistä tablettia.

Neparvis 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkauskoot: 14, 20, 28 tai 56 kalvopäällysteistä tablettia ja monipakkaus, joka sisältää 168 (3 x 56) tai 196 (7x28) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Neparvis 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Neparvis 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Neparvis 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26. toukokuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Myyntiluvan ehdot	Määräaika																																				
Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että sen lääkevalmisteissa käytettävien lääkeaineiden valmistusprosessit käydään läpi N-nitrosamiinien muodostumisen mahdollisen riskin osalta, ja muutetaan tarvittaessa, jotta nitrosamiinikontaminaation muodostuminen on mahdollisimman vähäistä.	Kahden vuoden kuluessa komission päätöksestä																																				
Kaikkien N-nitrosamiinien osalta myyntiluvan haltijan on varmistettava, että käytössä on kontrollistrategia sen lääkevalmisteissa käytettäville lääkeaine-erille.	Komission päätöksen ajankohtana																																				
<p>N-nitrosodimetyyliamiinin (NDMA) ja N-nitrosodietyyliamiinin (NDEA) osalta myyntiluvan haltijan on otettava käyttöön seuraavat lääkeainetta koskevat spesifikaatiot:</p> <p>1) Jäljempänä esitetyt NDMA- ja NDEA-raja-arvot ovat otettava käyttöön 2 vuoden siirtymä-aikana:</p> <table border="1" data-bbox="188 813 1273 1171"> <thead> <tr> <th>Lääkeaine*</th> <th>Päivittäinen enimmäisannos (mg)</th> <th>NDEA Raja-arvo ng/vrk</th> <th>NDEA ppm -raja-arvo vaikuttavassa aineessa</th> <th>NDMA Raja-arvo ng/vrk</th> <th>NDMA ppm -raja-arvo vaikuttavassa aineessa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valsartaani</td> <td>320</td> <td>26,5</td> <td>0,082</td> <td>96,0</td> <td>0,300</td> </tr> <tr> <td>Losartaani</td> <td>150</td> <td>26,5</td> <td>0,177</td> <td>96,0</td> <td>0,640</td> </tr> <tr> <td>Olmesartaani</td> <td>40</td> <td>26,5</td> <td>0,663</td> <td>96,0</td> <td>2,400</td> </tr> <tr> <td>Irbesartaani</td> <td>300</td> <td>26,5</td> <td>0,088</td> <td>96,0</td> <td>0,320</td> </tr> <tr> <td>Kandesartaani</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Nämä raja-arvot eivät koske erä, joissa edellä mainittuja N-nitrosamiineja on havaittu samanaikaisesti enemmän kuin yksi; sellaiset erät on hylättävä.</p> <p>2) Kahden vuoden siirtymäajan jälkeen NDMA:lle ja NDEA:lle on otettava käyttöön raja-arvo, joka on enintään 0,03 ppm.</p>	Lääkeaine*	Päivittäinen enimmäisannos (mg)	NDEA Raja-arvo ng/vrk	NDEA ppm -raja-arvo vaikuttavassa aineessa	NDMA Raja-arvo ng/vrk	NDMA ppm -raja-arvo vaikuttavassa aineessa	Valsartaani	320	26,5	0,082	96,0	0,300	Losartaani	150	26,5	0,177	96,0	0,640	Olmesartaani	40	26,5	0,663	96,0	2,400	Irbesartaani	300	26,5	0,088	96,0	0,320	Kandesartaani	32	26,5	0,820	96,0	3,000	<p>Komission päätöksen ajankohtana</p> <p>Kahden vuoden kuluessa komission päätöksestä</p>
Lääkeaine*	Päivittäinen enimmäisannos (mg)	NDEA Raja-arvo ng/vrk	NDEA ppm -raja-arvo vaikuttavassa aineessa	NDMA Raja-arvo ng/vrk	NDMA ppm -raja-arvo vaikuttavassa aineessa																																
Valsartaani	320	26,5	0,082	96,0	0,300																																
Losartaani	150	26,5	0,177	96,0	0,640																																
Olmesartaani	40	26,5	0,663	96,0	2,400																																
Irbesartaani	300	26,5	0,088	96,0	0,320																																
Kandesartaani	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neparvis 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 24 mg/26 mg:n tabletti sisältää 24,3 mg sakubitriilia ja 25,7 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

14 kalvopäällysteistä tablettia
20 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1103/001	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1103/008	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1103/009	20 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1103/010	56 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Neparvis 24 mg/26 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnusteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (JOSSA MYÖS BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neparvis 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 24 mg/26 mg:n tabletti sisältää 24,3 mg sakubitriilia ja 25,7 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Monipakkaus: 196 (seitsemän 28tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1103/017 196 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Neparvis 24 mg/26 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neparvis 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 24 mg/26 mg:n tabletti sisältää 24,3 mg sakubitriilia ja 25,7 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1103/017 196 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Neparvis 24 mg/26 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neparvis 24 mg/26 mg tabletit
sakubtriili/valsartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neparvis 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 49 mg/51 mg:n tabletti sisältää 48,6 mg sakubitriilia ja 51,4 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

14 kalvopäällysteistä tablettia
20 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1103/002	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1103/003	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1103/011	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1103/012	20 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Neparvis 49 mg/51 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (JOSSA MYÖS BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neparvis 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 49 mg/51 mg:n tabletti sisältää 48,6 mg sakubitriilia ja 51,4 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Monipakkaus: 168 (kolme 56 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

Monipakkaus: 196 (seitsemän 28tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1103/004	168 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1103/013	196 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Neparvis 49 mg/51 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neparvis 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 49 mg/51 mg:n tabletti sisältää 48,6 mg sakubitriilia ja 51,4 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.
56 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1103/004	168 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1103/013	196 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Neparvis 49 mg/51 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neparvis 49 mg/51 mg tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKÖPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neparvis 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 97 mg/103 mg:n tabletti sisältää 97,2 mg sakubitriilia ja 102,8 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

14 kalvopäällysteistä tablettia
20 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1103/005	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1103/006	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1103/014	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1103/015	20 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Neparvis 97 mg/103 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (JOSSA MYÖS BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neparvis 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 97 mg/103 mg:n tabletti sisältää 97,2 mg sakubitriilia ja 102,8 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Monipakkaus: 168 (kolme 56 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

Monipakkaus: 196 (seitsemän 28 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1103/007	168 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1103/016	196 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Neparvis 97 mg/103 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neparvis 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 97mg/103 mg:n tabletti sisältää 97,2 mg sakubitriilia ja 102,8 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen
56 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1103/007	168 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1103/016	196 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Neparvis 97 mg/103 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neparvis 97 mg/103 mg tabletit
sakubitriili/valsartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Neparvis 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit
Neparvis 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit
Neparvis 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit
sakubitriili ja valsartaani

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Neparvis on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Neparvis-valmistetta
3. Miten Neparvis-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Neparvis-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Neparvis on ja mihin sitä käytetään

Neparvis on lääke, joka on angiotensiinireseptorin ja neprilysiinin estäjä. Lääkevalmiste hajoaa kahdeksi eri vaikuttavaksi aineeksi, sakubitriiliksi ja valsartaaniksi.

Neparvis-valmistetta käytetään tietyntyyppisen pitkäaikaisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon aikuisille.

Tämäntyyppistä sydämen vajaatoimintaa ilmenee, kun sydän on heikko eikä jaksa pumpata riittävästi verta keuhkoihin ja muualle elimistöön. Sydämen vajaatoiminnan yleisimpiä oireita ovat hengästyminen, uupumus, väsymys ja nilkkojen turvotus.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Neparvis-valmistetta

Älä ota Neparvis-valmistetta:

- jos olet allerginen sakubitriilille, valsartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen jollekin tämän lääkevalmisteen sisältämälle aineelle, kysy neuvoa lääkäriltä ennen kuin käytät Neparvis-valmistetta.
- jos käytät angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjäksi kutsuttua toisen tyyppistä valmistetta (esimerkiksi enalapriilia, lisinopriilia tai ramipriilia). ACE:n estäjiä käytetään korkean verenpaineen ja sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Jos olet käyttänyt ACE:n estäjää, odota 36 tuntia viimeisen annoksen ottamisen jälkeen, ennen kuin aloitat Neparvis-valmisteen käytön (ks. Muut lääkevalmisteet ja Neparvis).

- jos sinulle tai perheenjäsenellesi on joskus kehittynyt angioedeemaksi kutsuttu reaktio (kasvojen, huulten, kielen ja/tai kurkun turpoaminen, hengitysvaikeuksia) ACE:n estäjän tai angiotensiinireseptorin (ATR:n) salpaajan (kuten valsartaani, telmisartaani tai irbesartaani) käytön yhteydessä.
- jos sinulla on diabetes tai heikentynyt munuaisten toiminta ja sinua hoidetaan aliskireeniä sisältävällä verenpainetta laskevalla lääkkeellä (ks. Muut lääkevalmisteet ja Neparvis)
- jos sinulla on vaikea maksasairaus
- jos raskautesi on jatkunut yli 3 kuukauden ajan (tämän lääkkeen käyttöä on parasta välttää myös alkuraskauden aikana, ks. Raskaus ja imetys).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, älä käytä Neparvis-valmistetta ja käänny lääkärin puoleen.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Neparvis-valmistetta

- jos sinua hoidetaan ATR:n salpaajalla tai aliskireenillä (ks. Älä ota Neparvis-valmistetta)
- jos sinulla on joskus ollut angioedeema (ks. Älä ota Neparvis-valmistetta ja kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset)
- jos sinulla on matala verenpaine tai käytät jotakin muuta verenpainetta alentavaa lääkettä (esimerkiksi diureettia) tai sinulla ilmenee oksentelua tai ripulia; etenkin, jos olet vähintään 65-vuotias tai jos sinulla on jokin munuaissairaus ja alhainen verenpaine
- jos sinulla on vaikea-asteinen munuaissairaus
- jos sinulla on nestehukka
- jos munuaisvaltimosi on ahtautunut
- jos sinulla on jokin maksasairaus.

Lääkäri saattaa seurata veresi kaliumpitoisuutta säännöllisin välein Neparvis-hoitosi aikana.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen kuin otat Neparvis-valmistetta.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille (alle 18-vuotiaat), koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Neparvis

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Saattaa olla tarpeen muuttaa annosta, ryhtyä muihin varotoimiin tai jopa lopettaa jonkin lääkkeen käyttö. Tämä on erityisen tärkeää, kun kyseessä ovat seuraavat lääkkeet:

- ACE:n estäjät. Älä käytä Neparvis-valmistetta ACE:n estäjien kanssa. Jos olet käyttänyt ACE:n estäjää, odota 36 tuntia ACE:n estäjän viimeisen annoksen ottamisen jälkeen, ennen kuin aloitat Neparvis-valmisteen käytön (ks. Älä ota Neparvis-valmistetta). Jos lopetat Neparvis-valmisteen käytön, odota 36 tuntia Neparvis-valmisteen viimeisen annoksen ottamisen jälkeen, ennen kuin aloitat ACE:n estäjän käytön.
- muut sydämen vajaatoiminnan hoitoon tai verenpaineen alentamiseen käytettävät lääkkeet, kuten ATR:n salpaajat tai aliskireeni (ks. kohta Älä käytä Neparvis-valmistetta)
- statiineiksi kutsutut lääkkeet, joita käytetään korkeiden kolesteroliarvojen pienentämiseen (esimerkiksi atorvastatiini)
- sildenafili, joka on erektiohäiriön tai keuhkoverenpainetaudin hoitoon käytettävä lääke
- lääkkeet, jotka lisäävät kaliumin määrää veressä, kuten kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini
- kipulääkkeet, joita kutsutaan ei-steroidaalisiksi tulehduskipulääkkeiksi (NSAID-lääkkeiksi) tai selektiivisiksi syklo-oksigenaasi 2:n (COX-2) estäjiksi. Jos käytät tällaista lääkettä, lääkäri saattaa haluta tarkistaa munuaistesi toiminnan, kun hoito aloitetaan tai sitä muutetaan (ks. kohta Varoitukset ja varotoimet).

- litium, joka on tietyn tyyppisten psyykkisten sairauksien hoitoon käytettävä lääke
- furosemiidi, joka on diureettien ryhmään kuuluva lääke, jota käytetään suurentamaan virtsan määrää.
- nitroglyseriini, jota käytetään raskausrintakivun hoitoon
- tietyn tyyppiset (rifamysiiniryhmään kuuluvat) antibiootit, siklosporiini (jota käytetään siirrettyjen elinten hylkimisreaktion ehkäisemiseen) tai viruslääkkeet, kuten ritonaviiri (jota käytetään HIV-infektion ja AIDS:n hoitoon)
- metformiini, joka on diabeteslääke.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen kuin otat Neparvis-valmistetta.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Neparvis-valmisteen käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Neparvis-valmisteen sijasta. Neparvis-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Neparvis-valmisteen käyttöä ei suositella rintaruokinnan aikana. Kerro lääkärille, jos imetät tai olet aloittamassa rintaruokinnan.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Varmista, että tiedät, miten Neparvis vaikuttaa sinuun, ennen kuin ajat autoa, käytät työkaluja tai koneita tai teet jotakin muuta keskittymistä vaativaa. Jos sinua huimaa tai tunnet olosi erittäin väsyneeksi käyttäessäsi tätä lääkettä, älä aja tai pyöräile äläkä käytä työkaluja tai koneita.

3. Miten Neparvis-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavallinen aloitusannos on 24 mg/26 mg tai 49 mg/51 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (yksi tabletti aamulla ja yksi tabletti illalla). Lääkäri päättää tarkan aloitusannoksesi sen perusteella, mitä lääkkeitä olet käyttänyt aiemmin. Lääkäri muuttaa annostusta hoitovasteesi mukaan, kunnes löytää sinulle parhaan annoksen.

Tavallinen suositeltu tavoiteannos on 97 mg/103 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (yksi tabletti aamulla ja yksi tabletti illalla).

Neparvis-valmistetta käyttävien potilaiden verenpaine voi laskea liian alhaiseksi (huimaus, pyöräytytys), heidän kaliumpitoisuutensa seerumissa voi nousta liian korkeaksi (minkä lääkäri havaitsee verikokeiden avulla) tai heidän munuaistensa toiminta saattaa heikentyä. Jos näin käy, lääkäri saattaa pienentää jonkun toisen käyttämäsi lääkkeen annostusta, tilapäisesti pienentää Neparvis-annostasi tai lopettaa Neparvis-hoitosi kokonaan.

Niele tabletti vesilasillisen kanssa. Neparvis voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Jos otat enemmän Neparvis-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos olet vahingossa ottanut liian monta Neparvis-tablettia tai joku toinen on ottanut tabletteja. Kerro lääkärille mahdollisimman pian ja mene makuulle, jos tunnet voimakasta huimausta ja/tai tunnet pyörtyväsi.

Jos unohtat ottaa Neparvis-tabletin

Lääke kannattaa ottaa joka päivä samaan aikaan. Jos kuitenkin unohtat ottaa annoksen, ota seuraava annos normaaliin aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Neparvis-valmisteen käytön

Neparvis-hoidon lopettaminen voi pahentaa sairauttasi. Älä lopeta lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

- Lopeta Neparvis-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi hoitoon, jos havaitset kasvojen, huulten, kielen ja/tai kurkun turpoamista, mikä saattaa aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia. Ne saattavat olla merkkejä angioedeemasta (melko harvinainen haittavaikutus, joka voi ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta).

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos jokin alla luetelluista haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi.

Hyvin yleiset (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä):

- matala verenpaine (huimaus, huterä olo)
- veren suuri kaliumpitoisuus (näkyä verikokeessa)
- heikentynyt munuaisten toiminta (munuaisten vajaatoiminta)

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- yskä
- heitehuimaus
- ripuli
- vähentynyt punasolujen määrä (näkyä verikokeessa)
- väsymys
- (akuutti) munuaisten vajaatoiminta (vaikea munuaissairaus)
- veren pieni kaliumpitoisuus (näkyä verikokeessa)
- päänsärky
- pyörtyminen
- heikkous
- pahoinvointi
- matala verenpaine (huimaus, pyöritys) istuma-asennosta tai makuuasennosta seisomaan noustessa
- mahatulehdus (mahakipu, pahoinvointi)
- pyöräyttävä tunne
- matala veren sokeri-arvo (näkyä verikokeessa)

Melko harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta):

- allerginen reaktio, johon liittyy ihottumaa ja kutinaa
- heitehuimaus istuma-asennosta seisomaan noustessa

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Neparvis-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä Neparvis-valmistetta, jos pakkaus on vahingoittunut tai näyttää siltä, että siihen on kajottu. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Neparvis sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat sakubitriili ja valsartaani.
 - Yksi 24 mg/26 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 24,3 mg sakubitriilia ja 25,7 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).
 - Yksi 49 mg/51 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 48,6 mg sakubitriilia ja 51,4 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).
 - Yksi 97 mg/103 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 97,2 mg sakubitriilia ja 102,8 mg valsartaania (sakubitriilin ja valsartaanin natriumsuolakompleksina).
- Muut tabletin ytimen aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa, krospovidoni, magnesiumstearaatti, talkki ja kolloidinen vedetön piidioksidi.
- 24 mg/26 mg:n ja 97 mg/103 mg:n tabletin päällyste sisältää hypromelloosia, titaanidioksidia (E171), makrogoli 4000:ta, talkkia, punaista rautaoksidia (E172) ja mustaa rautaoksidia (E172).
- 49 mg/51 mg:n tabletin päällyste sisältää hypromelloosia, titaanidioksidia (E171), makrogoli 4000:ta, talkkia, punaista rautaoksidia (E172) ja keltaista rautaoksidia (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Neparvis 24 mg/26 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat violetinvalkoisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on "NVR" ja toisella puolella "LZ". Tabletti on kooltaan suunnilleen 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleankeltaisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on "NVR" ja toisella puolella "L1". Tabletti on kooltaan suunnilleen 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on "NVR" ja toisella puolella "L11". Tabletti on kooltaan suunnilleen 15,1 mm x 6,0 mm.

Tabletit ovat PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa, joissa on 14, 20, 28 tai 56 tablettia ja monipakkauksessa, jossa on 196 tablettia (7 x 28 tablettia). 49 mg/51 mg ja 97 mg/103 mg tabletit ovat saatavilla myös monipakkauksessa, jossa on 168 tablettia (3 x 56 tablettia).

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta
<http://www.emea.europa.eu>.