

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta
Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta
Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta

24,3 mg szakubitril és 25,7 mg valzartán (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) filmtablettánként.

Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta

48,6 mg szakubitril és 51,4 mg valzartán (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) filmtablettánként.

Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta

97,2 mg szakubitril és 102,8 mg valzartán (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta

Lilásfehér, ovaloid, mindkét oldalán domború filmtabletta, metszett éllel, törővonal nélkül, egyik oldalán „NVR”, a másik oldalán „LZ” mélynyomással. A tabletták megközelítő mérete 13,1 mm × 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta

Halványsárga, ovaloid, mindkét oldalán domború filmtabletta, metszett éllel, törővonal nélkül, egyik oldalán „NVR”, a másik oldalán „L1” mélynyomással. A tabletták megközelítő mérete 13,1 mm × 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta

Világos rózsaszín, ovaloid, mindkét oldalán domború filmtabletta, metszett éllel, törővonal nélkül, egyik oldalán „NVR”, a másik oldalán „L11” mélynyomással. A tabletták megközelítő mérete 15,1 mm × 6,0 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Neparvis a tünetekkel járó, csökkent ejekciós frakciójú krónikus szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Neparvis javasolt kezdő dózisa naponta kétszer egy 49 mg/51 mg-os tabletta, kivéve az alább leírt helyzeteket. A Neparvis dózisát a beteg toleranciájától függően 2 - 4 hét alatt meg kell duplázni, a naponta kétszer 97 mg/103 mg-os elérendő dózisig (lásd 5.1 pont).

Ha a betegeknél tolerabilitási problémákat észlelnek (a szisztolés vérnyomás ≤ 95 Hgmm, tünetekkel járó hypotonia, hyperkalaemia, veseműködési zavar), az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek módosítása, vagy a Neparvis adagjának átmeneti csökkentése vagy végleges abbahagyása javasolt (lásd 4.4 pont).

A PARADIGM-HF-vizsgálatban a Neparvis-t más, a szívelégtelenség kezelésére szolgáló kezelésekkel adták együtt, egy ACE-gátló vagy más, angiotenzin II-receptor-blokkoló (ARB) helyett (lásd 5.1 pont). Korlátozott mennyiségű tapasztalat a jelenleg ACE-gátlót vagy ARB-t nem szedő, vagy ezekből a gyógyszerekből alacsony dózisokat szedő betegeknél, ezért az ilyen betegeknél naponta kétszer 24 mg/26 mg-os kezdő dózis, és lassú dózisztitrálás (3 - 4 hetente megduplázva) javasolt (lásd 5.1 pont, „TITRATION”).

A kezelést nem szabad elkezdni azoknál a betegeknél, akiknek a szérum káliumszintjük $> 5,4$ mmol/l, vagy akiknek a szisztolés vérnyomása < 100 Hgmm (lásd 4.4 pont). Azoknál a betegeknél, akiknek a szisztolés vérnyomása $\geq 100 - 110$ Hgmm, a naponta kétszer 24 mg/26 mg-os kezdő dózis mérlegelendő.

A Neparvis-t nem szabad ACE-gátlóval vagy ARB-vel egyidejűleg alkalmazni. ACE-gátlóval történő egyidejű alkalmazása során fennáll az angiooedema potenciális kockázata, ezért tilos elkezdni az alkalmazását az ACE-gátló kezelés abbahagyását követő 36 órán belül (lásd 4.3, 4.4 és 4.5 pont).

A Neparvis-ban lévő valzartán biohasznosulása jobb, mint a forgalomban lévő, egyéb tabletta gyógyszerformákban lévő valzartáné (lásd 5.2 pont).

Ha egy adag kimarad, a betegnek a következő adagot annak tervezett időpontjában kell bevennie.

Speciális populációk

Idős populáció

A dózisnak összhangban kell lennie az idős beteg vesefunkciójával.

Beszűkült veseműködés

Az enyhe (számított glomerulus filtrációs ráta [eGFR] 60 - 90 ml/perc/1,73 m²) mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél nem szükséges a dózis módosítása. Azoknál a betegeknél, akiknek közepesen súlyos mértékben beszűkült a veseműködése (eGFR 30 - 60 ml/perc/1,73 m²), a naponta kétszer 24 mg/26 mg-os kezdő dózist kell mérlegelni. Mivel nagyon korlátozott mennyiségű a klinikai tapasztalat a súlyosan beszűkült veseműködésű (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²) betegeknél (lásd 5.1 pont), a Neparvis-t óvatosan kell alkalmazni, és egy naponta kétszer 24 mg/26 mg-os kezdő dózis javasolt. A végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél nincs tapasztalat, és a Neparvis alkalmazása nem javasolt.

Károsodott májműködés

Ha a Neparvis-t enyhén károsodott májműködésű betegeknek (Child-Pugh A stádium) adják, nem szükséges a dózis módosítása. Korlátozott mennyiségű a klinikai tapasztalat a közepesen súlyos mértékben károsodott májműködésű (Child-Pugh B stádium) vagy az olyan betegekkel, akiknél az AST/ALT-értékek több mint kétszeresen meghaladják a normálérték felső határát. A Neparvis-t ezeknél a betegeknél óvatosan kell alkalmazni, és a javasolt kezdő adag naponta kétszer 24 mg/26 mg (lásd 4.4 és 5.2 pont). A súlyosan károsodott májműködésű, biliaris cirrhosisban vagy cholestasisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium) a Neparvis ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

A Neparvis biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Neparvis adható étellel együtt vagy anélkül. (lásd 5.2 pont). A tablettát egy pohár vízzel kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazás (4.4 és 4.5 pont). A Neparvis nem alkalmazható az ACE-gátló kezelés abbahagyását követő 36 órán belül.
- Ismert angiooedema, ami korábbi ACE-gátló vagy ARB-kezeléssel van összefüggésben (lásd 4.4 pont).
- Örökletes vagy idiopathiás angiooedema (lásd 4.4 pont).
- Aliszkiren-tartalmú gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (eGFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.4 és 4.5 pont).
- Súlyosan károsodott májműködés, biliaris cirrhosis és cholestasis (lásd 4.2 pont).
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) kettős blokádjá

- Az angiooedema fokozott kockázata miatt a Neparvis és egy ACE-gátló kombinációja ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A Neparvis-kezelés nem kezdhető el az ACE-gátló kezelés utolsó adagjának bevitelét követő 36 órán belül. Amennyiben a Neparvis-kezelés leállításra kerül, az ACE-gátló kezelés nem kezdhető el a Neparvis utolsó adagját követő 36 órán belül (lásd 4.2, 4.3 és 4.5 pont).
- A Neparvis direkt renin-inhibitorokkal, például aliszkirennel történő kombinációja nem javasolt (lásd 4.5 pont). A Neparvis aliszkiren-tartalmú készítményekkel történő kombinációja ellenjavallt a diabetes mellitusban szenvedő vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (eGFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.3 és 4.5 pont).
- A Neparvis valzartánt tartalmaz, ezért nem szabad egyidejűleg alkalmazni másik, ARB-tartalmú készítménnyel (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Hypotonia

A kezelést nem szabad elkezdni, csak akkor, ha a szisztolés vérnyomás \geq 100 Hgmm. Olyan betegeket, akiknek a szisztolés vérnyomása < 100 Hgmm, nem vizsgáltak (lásd 5.1 pont). A klinikai

vizsgálatok során a Neparvis-szal kezelt betegeknél tünetekkel járó hypotoniáról számoltak be (lásd 4.8 pont), különösen a ≥ 65 éves betegeknél, a vesebetegségben szenvedő betegeknél, valamint az alacsony szisztolés vérnyomású betegeknél (< 112 Hgmm). A kezelés elkezdésekor vagy a Neparvis dózisának beállítása alatt a vérnyomást rutinszerűen ellenőrizni kell. Ha hypotonia alakul ki, a Neparvis adagjának átmeneti csökkentése vagy alkalmazásának abbahagyása javasolt (lásd 4.2 pont). A diuretikumok, az egyidejűleg alkalmazott vérnyomáscsökkentők dózisának módosítása és a hypotonia egyéb okainak (pl. hypervolaemia) a kezelése mérlegelendő. Nagyobb valószínűséggel alakul ki tünetekkel járó hypotonia, ha a betegnek volumenhiánya volt, például vízhajtó kezeléstől, a sóbevitel korlátozásától, hasmenéstől vagy hányástól. A Neparvis-kezelés elkezdése előtt a nátrium- és/vagy volumen-depléciót korrigálni kell, ugyanakkor az ilyen, korrekcióra irányuló intézkedések esetén körültekintően mérlegelni kell a volumen-túlterhelés kockázatát is.

Beszűkült veseműködés

A szívelégtelenségben szenvedő betegek vizsgálata mindig ki kell terjedjen a vesefunkció értékelésére is. Az enyhe vagy közepes mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél nagyobb a hypotonia kialakulásának kockázata (lásd 4.2 pont). Nagyon korlátozott mennyiségű a klinikai tapasztalat a súlyosan beszűkült veseműködésű (becsült GFR < 30 ml/perc/1,73 m²) betegeknél, és ezeknél a betegeknél lehet a legnagyobb a hypotonia kockázata (lásd 4.2 pont). A végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél nincs tapasztalat, és a Neparvis alkalmazása nem javasolt.

A veseműködés romlása

A Neparvis alkalmazása a vesefunkció csökkenésével járhat. A kockázatot tovább növelheti a dehydratio vagy a nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok) egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont). Az adag csökkentése mérlegelendő azoknál a betegeknél, akiknél a vesefunkció klinikailag jelentős csökkenése alakul ki.

Hyperkalaemia

A kezelést nem szabad elkezdni, ha a szérum káliumszint $> 5,4$ mmol/l. A Neparvis alkalmazása a hyperkalaemia fokozott kockázatával járhat, noha hypokalaemia is előfordulhat (lásd 4.8 pont). A szérum káliumszint monitorozása javasolt, különösen azoknál a betegeknél, akiknek olyan kockázati tényezők vannak, mint a beszűkült veseműködés, a diabetes mellitus vagy a hypoaldosteronismus, vagy akik magas káliumtartalmú étrenden vannak, vagy akik mineralokortikoid-antagonistákat kapnak (lásd 4.2 pont). Ha a betegeknél klinikailag jelentős hyperkalaemiát észlelnek, az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek módosítása, vagy az adag átmeneti csökkentése vagy végleges abbahagyása javasolt. Ha a szérum káliumszint $> 5,4$ mmol/l, mérlegelni kell a kezelés abbahagyását.

Angiooedema

A Neparvis-szal kezelt betegeknél angiooedemáról számoltak be. Ha angiooedema alakul ki, akkor a Neparvis adását azonnal fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell kezdeni, és a beteget a kialakult panaszok és tünetek teljes és tartós megszűnéséig monitorozni kell. Tilos ismét alkalmazni. Igazolt angiooedema esetén, amikor a vizenyő az arcra és az ajkakra korlátozódott, az állapot rendszerint kezelés nélkül megszűnt, bár az antihisztaminok hatásosan enyhítették a tüneteket.

A laryngealis oedemával járó angiooedema végzetes lehet. Amennyiben a nyelv, a glottis vagy a larynx érintett, ami valószínűleg légúti obstrukciót okoz, akkor a megfelelő kezelést, például 1 mg/1 ml adrenalin oldat (0,3 - 0,5 ml) adását és/vagy a légutak átjárhatóságát biztosító intézkedéseket azonnal el kell kezdeni.

Olyan betegeket, akiknek az anamnézisében angiooedema szerepel, nem vizsgáltak. Mivel ilyen esetekben angiooedema kockázata magasabb lehet, ezeknél a betegeknél a Neparvis alkalmazásakor elővigyázatosság javasolt. A Neparvis ellenjavallt azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisben ismert angiooedema szerepel, ami korábbi ACE-gátló vagy ARB-kezeléssel van összefüggésben, vagy veleszületett vagy idiopathiás angiooedemában szenvednek (lásd 4.3 pont).

A feketebőrű betegek hajlamosabbak az angiooedema kialakulására (lásd 4.8 pont).

Betegek arteria renalis szűkülettel

A Neparvis emelheti a vér karbamidszintjét és a szérum kreatininszintet is azoknál a betegeknél, akiknek egyoldali vagy kétoldali arteria renalis szűkületük van. Elővigyázatosság és a vesefunkció monitorozása javasolt azoknál a betegeknél, akiknek arteria renalis szűkületük van.

NYHA IV-es funkcionális stádiumú betegek

Az ebben a populációban szerzett korlátozott mennyiségű klinikai tapasztalat miatt elővigyázatosság szükséges, ha a Neparvis-t NYHA IV-es funkcionális stádiumú betegeknél kezdik adni.

B-típusú natriureticus peptid

A B-típusú natriureticus peptid nem megfelelő biológiai markere a szívelégtelenségnek a Neparvis-szal kezelt betegeknél, mivel ez egy neprilizin-szubsztrát (lásd 5.1 pont).

Károsodott májműködésű betegek

Korlátozott mennyiségű a klinikai tapasztalat a közepesen súlyos mértékben károsodott májműködésű (Child-Pugh B stádium) vagy az olyan betegeknél, akiknél az AST/ALT-értékek több mint kétszeresen meghaladják a normálérték felső határát. Ezeknél a betegeknél az expozíció emelkedett lehet, és a biztonságosságot nem igazolták. Ezért elővigyázatosság javasolt, amikor ezeknél a betegeknél alkalmazzák (lásd 4.2 és 5.2 pont). A súlyosan károsodott májműködésű, biliaris cirrhosisban vagy cholestasisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium) a Neparvis ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Ellenjavallathoz vezető kölsönhatások

ACE-gátlók

A Neparvis ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel a neprilizin (NEP) és az ACE egyidejű gátlása növelheti az angiooedema kockázatát. A Neparvis-kezelés nem kezdhető el az ACE-gátló kezelés utolsó adagjának bevitelét követő 36 órán belül. Az ACE-gátló kezelés nem kezdhető el a Neparvis utolsó adagját követő 36 órán belül. (lásd 4.2 és 4.3 pont).

Aliszkiren

A Neparvis aliszkiren-tartalmú készítményekkel történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (eGFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.3 pont). A Neparvis direkt renin-inhibitorokkal, például aliszkirennel történő kombinációja nem javasolt (lásd 4.4 pont). A Neparvis és aliszkiren kombináció potenciálisan a nemkívánatos események, mint a hypotonia, a hyperkalaemia és a csökkent veseműködés (beleértve a heveny veseelégtelenséget is) magasabb gyakoriságával jár (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Kölsönhatások, melyek miatt az egyidejű alkalmazás nem javasolt

A Neparvis valzartánt tartalmaz, ezért nem szabad egyidejűleg alkalmazni másikkal, ARB-tartalmú készítménnyel (lásd 4.4 pont).

Óvintézkedéseket igénylő kölsönhatások

OATP1B1- és OATP1B3-szubsztrátok, pl. sztatínok

In vitro adatok azt mutatják, hogy a szakubitril gátolja az OATP1B1 és OATP1B3 transzportereket. Ezért a Neparvis növelheti az OATP1B1- és OATP1B3-szubsztrátok, mint például a sztatínok szisztémás expozícióját. A Neparvis egyidejű alkalmazása akár 2-szeresére növelte az atorvasztatin és

metabolitjainak C_{\max} -át, és akár 1,3-szeresére az AUC-t. Az Neparvis és a sztatinok egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. A szimvasztatin és a Neparvis egyidejű alkalmazásakor nem észleltek klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatást.

PDE5-inhibitorok, beleértve a szildenafilfil is

Beállított Neparvis-kezelést kapó hipertóniás betegek esetében egyszeri adag szildenafil alkalmazása lényegesen nagyobb vérnyomáscsökkenéssel járt, mint a Neparvis önmagában történő adása esetén. Ezért elővigyázatosság szükséges, amikor a Neparvis-szal kezelt betegeknél szildenafil vagy egy másik PDE5-inhibitor adását kezdik.

Kálium

Kálium megtakarító vízhajtók (triamteren, amilorid), mineralokortikoid antagonisták (például spironolakton, eplerenon), káliumpótlók, káliumot tartalmazó sópótlók vagy egyéb szerek (mint például a heparin) egyidejű alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedéséhez vagy a szérumban kreatininszint emelkedéséhez vezethet. A szérumban káliumszint monitorozása javasolt, ha a Neparvis-t ezekkel a szerekkel adják egyidejűleg (lásd 4.4 pont).

Nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok), beleértve a szelektív ciklooxygenáz-2 (COX-2) -inhibitorokat is

Idős betegeknél, volumendeplesiós betegeknél (beleértve azokat is, akik vízhajtó kezelést kapnak), vagy azoknál a betegeknél, akiknek csökkent a vesefunkciójuk, a Neparvis és a nem szteroid gyulladáscsökkentők egyidejű alkalmazása a vesefunkció romlásának fokozott kockázatához vezethet. Ezért a vesefunkció monitorozása javasolt, amikor nem szteroid gyulladáscsökkentőket szedő betegeknél egyidejűleg Neparvis-kezelést kezdenek vagy azt módosítják (lásd 4.4 pont).

Lítium

Angiotenzin-konvertáló enzim gátlók vagy angiotenzin II-receptor antagonisták és lítium egyidejű alkalmazása kapcsán beszámoltak a szérumban lítium-koncentráció reverzibilis emelkedéséről és toxicitás kialakulásáról. A Neparvis és a lítium közötti kölcsönhatásokat nem vizsgálták. Ezért ez a kombináció nem javasolt. Ha a kombináció szükséges, a szérumban lítiumszint körültekintő monitorozása javasolt. Ha vízhajtót is alkalmaznak, a lítium-toxicitás kockázata tovább növekedhet.

Furoszemid

A Neparvis és a furoszemid egyidejű alkalmazása nem volt hatással a Neparvis farmakokinetikai tulajdonságaira, de 50%-kal csökkentette a furoszemid C_{\max} -át, és 28%-kal az AUC-jét. Miközben nem volt jelentős változás a vizelettérfogatban, a nátrium vizelettel történő excretiója az egyidejű alkalmazás után 4 órán belül és 24 órán belül csökkent. A furoszemid átlagos napi adagja a PARADIGM-HF-vizsgálat megkezdésétől annak végéig változatlan volt a Neparvis-szal kezelt betegeknél.

Nitrátok, pl. nitroglicerín

A Neparvis és az intravénásan adott nitroglicerín között, a vérnyomáscsökkentés tekintetében nem volt gyógyszerkölsönhatás. A nitroglicerín és a Neparvis egyidejű alkalmazása 5 szívverés/perc szívverésszám különbséggel járt a nitroglicerín önmagában történő adásához képest. A szívfrekvenciára gyakorolt, hasonló hatás jelentkezhet, amikor a Neparvis-t sublingualis, *per os* vagy transzdermalis nitrátokkal adják együtt. Általában a dózis módosítása nem szükséges.

OATP- és MRP2-transzporterek

A szakubitril aktív metabolitja (LBQ657) és a valzartán OATP1B1, OATP1B3, OAT1 és OAT3 szubsztrátok. A valzartán MRP2 szubsztrát is. Ezért a Neparvis OATP1B1-, OATP1B3- és OAT3- (például rifampicin, ciklosporin), OAT1- (pl. tenofovir, cidofovir) vagy MRP2- (például ritonavir) inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti az LBQ657 vagy a valzartán szisztémás expozícióját. Az ilyen gyógyszerekkel történő egyidejű kezelés elkezdésekor vagy befejezésekor kellő elővigyázatosság szükséges.

Metformin

A Neparvis és a metformin egyidejű alkalmazása egyaránt 23%-kal csökkentette a metformin C_{max} -át és AUC-jét. Ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége nem ismert. Ezért, amikor metformint kapó betegeknél Neparvis-kezelést kezdenek, a beteg klinikai státuszát értékelni kell.

Nem jelentős kölcsönhatás

Nem észleltek klinikailag jelentős gyógyszerkölcsönhatásokat, amikor a Neparvis-t digoxinnal, warfarinnal, hidroklorotiaziddal, amlodipinnel, omeprazollal, karvedilollal vagy levonorgesztre/etinil-ösztadiol kombinációval adták egyidejűleg.

CYP 450 kölcsönhatások

In vitro metabolizmus vizsgálatok azt mutatják, hogy a CYP 450-alapú gyógyszerkölcsönhatások lehetősége kicsi, mivel a Neparvis CYP450 enzimek útján történő metabolizmusa korlátozott. A Neparvis nem indukálja vagy gátolja a CYP450 enzimeket.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Neparvis alkalmazása a terhesség első trimesztere alatt nem javasolt, és a terhesség második és harmadik trimesztere alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Valzartán

A terhesség első trimesztere alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitás kockázatára vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem meggyőző, ugyanakkor a kockázat kismértékű növekedése nem zárható ki. Mígközben nincsenek az ARB-k kockázatára vonatkozó, kontrolllos epidemiológiai adatok, hasonló kockázatok ennél a gyógyszercsoportnál is előfordulhatnak. Amennyiben az ARB-kezelés folytatását nem tartják elengedhetetlenül szükségesnek, a terhességet tervező betegeket olyan alternatív vérnyomáscsökkentő kezelésekre kell átállítani, amelyek a terhesség alatti alkalmazásukra vonatkozóan igazolt biztonságossági profillal rendelkeznek. Amikor terhességet diagnosztizálnak, az ARB-kezelést azonnal le kell állítani, és amennyiben szükséges, alternatív kezelést kell kezdeni. Ismert, hogy a második és harmadik trimeszter alatti ARB-kezelés humán foetotoxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya csontosodásának visszamaradása) és neonatális toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) indukál.

Amennyiben a terhesség második trimeszterétől kezdve ARB-expozíció történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangos ellenőrzése javasolt. ARB-ket szedő anyák csecsemőit a hypotonia irányában fokozottan kell obszerválni. (lásd 4.3 pont).

Szakubitril

A szakubitril terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Neparvis

A Neparvis terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatokon Neparvis-szal végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Neparvis kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A Neparvis összetevői, a szakubitril és a valzartán kiválasztódtak a szoptató patkányok anyatejébe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált újszülött gyermekeknél/csecsemőknél jelentkező mellékhatások potenciális kockázata miatt a szoptatás alatt nem javasolt. Figyelembe véve a Neparvis alkalmazásának fontosságát az anyára nézve, el kell dönteni, hogy a szoptatástól tartózkodnak-e, vagy a Neparvis alkalmazását függesztik-e fel a szoptatás alatt.

Termékenység

A Neparvis humán fertilitásra gyakorolt hatását illetően nem állnak rendelkezésre adatok. A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem igazolták a fertilitás károsodását (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Neparvis kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni, hogy alkalmanként szédülés vagy fáradtság előfordulhat.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Neparvis-kezelés alatt leggyakrabban jelentett mellékhatás a hypotonia, a hyperkalaemia és a beszűkült veseműködés volt (lásd 4.4 pont). A Neparvis-szal kezelt betegeknél angiooedemáról számoltak be (lásd az Egyes kiválasztott mellékhatások leírása részt).

A Neparvis krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél mutatott biztonságosságát a PARADIGM-HF pivótális fázis III vizsgálatban értékelték, ami a naponta kétszer 97 mg/103 mg Neparvis-szal (n = 4203) vagy 10 mg enalaprillal kezelt betegeket (n = 4229) hasonlította össze. A Neparvis-csoportba randomizált betegek által kapott kezelés során az expozíció medián időtartama 24 hónap volt. 3271 beteget kezeltek több mint egy évig.

A PARADIGM-HF-vizsgálatban a betegeket előzőleg ACE-gátlókkal és/vagy ARB-kkel kezelték, és a randomizált, kettős-vak periódus előtt sikeresen be kellett fejezniük a szekvenciális enalapril és Neparvis bevezetési időszakot (medián gyógyszer-expozíció sorrendben 15 és 29 nap) is. Az enalapril bevezetési időszak alatt 1102 betegnek (10,5%) végleg abba kellett hagynia a vizsgálatot, 5,6%-nak mellékhatás miatt, ami leggyakrabban veseműködési zavar (1,7%), hyperkalaemia (1,7%) és hypotonia (1,4%) volt. A Neparvis bevezetési időszak alatt a betegek 10,4%-ának végleg abba kellett hagynia a vizsgálatot, 5,9%-nak mellékhatás miatt, ami leggyakrabban veseműködési zavar (1,8%), hypotonia (1,7%) és hyperkalaemia (1,3%) volt. A vizsgálat bevezetési időszak alatti abbahagyása miatt az alábbi táblázatban bemutatott mellékhatásarányok alacsonyabbak lehetnek, mint a klinikai gyakorlatban várható mellékhatásarányok.

A PARADIGM-HF-vizsgálat kettős-vak periódusában a kezelés mellékhatás miatti abbahagyása 450, Neparvis-szal kezelt betegnél (10,7%) és 516, enalaprillal kezelt betegnél fordult elő (12,2%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások szervrendszeri kategóriák, majd gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb az első, és az alábbi megegyezés szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek felsorolásra.

1. táblázat A mellékhatások felsorolása

Szervrendszeri kategóriák	Preferált kifejezés	Gyakorisági kategória
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység	Nem gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hyperkalaemia*	Nagyon gyakori
	Hypokalaemia	Gyakori
	Hypoglykaemia	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés	Gyakori
	Fejfájás	Gyakori
	Ájulás	Gyakori
	Posturalis szédülés	Nem gyakori
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Vertigo	Gyakori
Érbetegségek és tünetek	Hypotonia*	Nagyon gyakori
	Orthostaticus hypotonia	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Gyakori
	Hányinger	Gyakori
	Gastritis	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus	Nem gyakori
	Bőrkiütés	Nem gyakori
	Angiooedema*	Nem gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Beszűkült veseműködés*	Nagyon gyakori
	Veseelégtelenség (veseelégtelenség, akut veseelégtelenség)	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság	Gyakori
	Gyengeség	Gyakori

*Lásd kiválasztott mellékhatások leírása.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Angiooedema

A Neparvis-szal kezelt betegeknél angiooedemáról számoltak be. A PARADIGM-HF-ben angiooedemát a Neparvis-szal kezelt betegek 0,5%-ánál, míg az enalaprillal kezelt betegek 0,2%-ánál jelentettek. Az angiooedema magasabb előfordulási gyakoriságát észlelték a Neparvis-szal kezelt (2,4%) és az enalaprillal kezelt (0,5%) fekete bőrű betegeknél (lásd 4.4 pont).

Hyperkalaemia és szérumban kálium

A PARADIGM-HF-vizsgálatban hyperkalaemiáról és 5,4 mmol/l feletti szérumban káliumkoncentrációról a Neparvis-szal kezelt betegek sorrendben 11,6%-ánál és 19,7%-ánál, míg az

enalaprillal kezelt betegek sorrendben 14,0%-ánál és 21,1%-ánál számoltak be.

Vérnyomás

A PARADIGM-HF-vizsgálatban hypotóniáról és klinikailag jelentős, alacsony szisztolés vérnyomásról (< 90 Hgmm, és a vizsgálat megkezdésétől > 20 Hgmm-es csökkenés) a Neparvis-szal kezelt betegek sorrendben 17,6%-ánál és 4,76%-ánál, míg az enalaprillal kezelt betegek sorrendben 11,9%-ánál és 2,67%-ánál számoltak be.

Beszűkült veseműködés

A PARADIGM-HF-vizsgálatban beszűkült veseműködésről számoltak be a Neparvis-szal kezelt betegek 10,1%-ánál és az enalaprillal kezelt betegek 11,5%-ánál.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az emberi túladagolására vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A Neparvis egyszeri, 583 mg szakubitril/617 mg valzartán adagját és többszöri, 437 mg szakubitril/463 mg valzartán adagjait (14 nap) vizsgálták egészséges önkénteseknél, és azokat jól tolerálták.

A Neparvis vérnyomáscsökkentő hatásai miatt a hypotonia a túladagolás legvalószínűbb tünete. Tüneti kezelést kell alkalmazni.

Magas fehérjékötődése miatt nem valószínű, hogy ez a gyógyszer haemodialysissel eltávolítható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A renin-angiotensin rendszerre ható készítmények, angiotenzin II antagonisták, egyéb kombinációk, ATC kód: C09DX04

Hatásmechanizmus

A Neparvis egy angiotenzin-receptor neprilizin-inhibitor hatásmechanizmust mutat, azáltal, hogy a prodrug szakubitril aktív metabolitja, az LBQ657 útján egyidejűleg gátolja a neprilizint (neutrális endopeptidáz; NEP), és a valzartánon keresztül az angiotenzin II 1-es típusú (AT1) receptort blokkolja. A Neparvis szívelégtelenségben szenvedő betegeknél mutatkozó egymást kiegészítő kedvező cardiovascularis hatásai a neprilizin által lebontott peptidek, mint például a natriureticus peptidek (NP) mennyiségének LBQ657 általi növekedésével, valamint az angiotenzin II hatásának a valzartán által kifejtett egyidejű gátlásával magyarázható. A natriureticus peptidek a hatásaikat a membránhoz kötött guanilat-ciklázal összekapcsolt receptorok aktiválásán keresztül fejtik ki, ami a másodlagos hírvívó, ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) koncentrációjának emelkedését eredményezi, ami vasodilatációt, natriuresist és diuresist, emelkedett glomerulus filtrációs rátát és fokozott renalis véráramlást, a renin és aldosteron felszabadulás gátlását, a szimpatikus aktivitás csökkenését, valamint antihypertrophiás és antifibroticus hatásokat okozhat.

A valzartán azáltal gátolja az angiotenzin II káros cardiovascularis és renalis hatásait, hogy szelektíven blokkolja az AT1-receptort, és ezen kívül gátolja az angiotenzin II-dependens aldosteron felszabadulást is. Ez meggátolja a renin-angiotenzin-aldosteron rendszer tartós aktivációját, ami

vazoconstrictiót, renalis nátrium- és folyadékretenciót, a sejtnövekedés és -proliferáció aktiválódását, valamint következményes maladaptív cardiovascularis remodellinget eredményezhet.

Farmakodinámiás hatások

A Neparvis farmakodinámiás hatásait egyszeri és többszöri dózisok alkalmazása után értékelték egészséges alanyoknál és szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, és konzisztensek az egyidejű neprilizin-gátlással és RAAS-blokáddal. Egy, csökkent ejekciós frakciójú (HFrEF) betegekkel végzett, 7 napos, valzartán-kontrollos vizsgálatban a Neparvis adása a natriuresis kezdeti emelkedését, emelkedett vizelet cGMP-t, illetve a pro-atrialis natriureticus peptid középső szakaszának (MR-proANP) és az N-terminális prohormon agyi natriureticus peptid (NT-proBNP) plazmaszintjének csökkenését eredményezte a valzartánhoz képest. Egy, csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben szenvedő betegekkel végzett 21 napos vizsgálatban a Neparvis a kiindulási szinthez képest jelentősen növelte a vizelet atrialis natriureticus peptid- és a cGMP-, valamint a plazma cGMP-szintet, és csökkentette a plazma NT-proBNP-, aldosteron- és endothelin-1-szintet. Blokkolta még az AT1-receptort, amit az emelkedett plazma renin-aktivitás és plazma renin-koncentráció bizonyít. A PARADIGM-HF-vizsgálatban a Neparvis az enalaprilhoz képest csökkentette a plazma NT-proBNP-, és növelte a plazma agyi natriureticus peptid (BNP)- és a vizelet cGMP-szintet. A B-típusú natriureticus peptid nem megfelelő biológiai markere a szívelégtelenségnek a Neparvis-szal kezelt betegeknél, mivel a BNP egy neprilizin-szubsztrát (lásd 4.4 pont). Az NT-proBNP nem neprilizin-szubsztrát, ezért ez egy megfelelőbb biológiai marker.

Egy egészséges férfi vizsgálati alanyokon a QTc irányában végzett alapos klinikai vizsgálatban a Neparvis egyszeri 194 mg szakubitritil/206 mg valzartán és 583 mg szakubitritil/617 mg valzartán dózisainak nem volt hatása a szív repolarizációjára.

A neprilizin az agyi és a cerebrospinalis folyadékban (CSF) lévő amiloid- β ($A\beta$) clearance-ében érintett enzimek egyike. A Neparvis két héten át, napi egyszeri 194 mg szakubitritil/206 mg valzartán dózisának egészséges vizsgálati alanyoknak történő adása a cerebrospinalis folyadékban lévő $A\beta$ 1-38 emelkedését mutatta, a placebohoz képest. A cerebrospinalis folyadékban lévő $A\beta$ 1-40 és 1-42 koncentrációja nem változott. Ennek a vizsgálati eredménynek a klinikai jelentősége nem ismert (lásd 5.3 pont).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A 24 mg/26 mg-os, a 49 mg/51 mg-os és a 97 mg/103 mg-os hatáserősségeket egyes publikációkban 50, 100 vagy 200 mg-os hatáserősségnek nevezték.

PARADIGM-HF

A PARADIGM-HF egy multinacionális, randomizált, kettős-vak vizsgálat volt, amelyben 8442 betegnél hasonlították össze a Neparvis-t és az enalapril, mindkettőt NYHA II-IV. stádiumú és csökkent ejekciós frakciójú (bal kamrai ejekciós frakció [LVEF] \leq 40%, később \leq 35%-ra módosítva), krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknek adták, egyéb, a szívelégtelenség kezelésére szolgáló kezelés mellett. Az elsődleges összetett végpont a cardiovascularis halálozás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció volt. A 100 Hgmm-nél alacsonyabb szisztolés vérnyomású, a súlyosan beszűkült veseműködésű (eGFR $<$ 30 ml/perc/1,73 m²), valamint a súlyosan károsodott májműködésű betegeket a szűréskor kizárták, és ezért őket prospektív módon nem vizsgálták.

A vizsgálatban való részvétel előtt a betegek jól be voltak állítva a hagyományos kezeléssel, amelybe ACE-gátlók/ARB-k ($>$ 99%), béta-blokkolók (94%), mineralokortikoid antagonisták (58%) és diuretikumok (82%) tartoztak. A medián követési időtartam 27 hónap volt, és a betegeket legfeljebb 4,3 évig kezelték.

A betegeknél abba kellett hagyniuk az aktuális ACE-gátló vagy ARB-kezelést, és be kellett lépniük egy szekvenciális, egyszeresen-vak bevezetési időszakba, ami alatt naponta kétszer 10 mg enalapril-kezelést kaptak, amit egy egyszeresen-vak, napi kétszeri 100 mg Neparvis-kezelés követett, melyet naponta kétszer 200 mg-ra emeltek fel (az ez alatt az időszak alatti abbahagyást lásd a

4.8 pontban). Ezután a vizsgálat kettős-vak időszakába randomizálták őket, ami alatt vagy 200 mg Neparvis-t vagy 10 mg enalapril-t kaptak, naponta kétszer [Neparvis (n = 4209); enalapril (n = 4233)].

A vizsgált populáció átlagéletkora 64 év volt, és 19%-a volt 75 éves vagy idősebb. A randomizációkor a betegek 70%-a NYHA II. stádiumú, 24%-a III. stádiumú, és 0,7%-a IV. stádiumú volt. Az átlagos LVEF 29% volt, és volt 963 beteg (11,4%), akinek a kiindulási bal kamrai ejekciós frakciója > 35% és ≤ 40% volt.

A Neparvis-csoportban a betegek 76%-a maradt a kitűzött, napi kétszeri 200 mg-os dózison a vizsgálat végén (az átlagos napi adag 375 mg). Az enalapril-csoportban a betegek 75%-a maradt a kitűzött, napi kétszeri 10 mg-os dózison a vizsgálat végén (az átlagos napi adag 18,9 mg).

A Neparvis jobb volt, mint az enalapril, a cardiovascularis eredetű halálozás vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatát 21,8%-ra csökkentve, az enalaprilal kezelt betegekénél tapasztalt 26,5%-hoz képest. A cardiovascularis eredetű halálozás vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció összetett végpont esetén az abszolút kockázatsökkenés 4,7% volt, önmagában a cardiovascularis eredetű halálozás esetén 3,1%, és önmagában a szívelégtelenség miatti első hospitalizáció esetén 2,8% volt. A relatív kockázatsökkenés 20% volt az enalaprilhoz viszonyítva (lásd 2. táblázat). Ezt a hatást korán észlelték, és a vizsgálat időtartama alatt mindvégig fennmaradt (lásd 1. ábra). Mindkét összetevő hozzájárult a kockázatsökkenéshez. A cardiovascularis eredetű halálozás 45%-áért a hirtelen halál felelős, és ez 20%-kal csökkent a Neparvis-szal kezelt betegekénél, az enalaprilal kezelt betegekhez képest (HR 0,80, p = 0,0082). A cardiovascularis eredetű halálozás 26%-áért az elégtelen pumpafunkció felelős, és ez 21%-kal csökkent a Neparvis-szal kezelt betegekénél, az enalaprilal kezelt betegekhez képest (HR 0,79, p = 0,0338).

Ezt a kockázatsökkenést konzekvensen megfigyelték a következő alcsoportokban: nemi hovatartozás, életkor, rassz, földrajzi elhelyezkedés, NYHA stádium (II/III), ejekciós frakció, vesefunkció, az anamnézisben szereplő diabetes vagy hipertónia, korábbi szívelégtelenség kezelés és pitvarfibrillatio.

A Neparvis az öszsmortalitás 2,8%-os, jelentős csökkenésével javította a túlélést (Neparvis 17%, enalapril 19,8%). A relatív kockázatsökkenés 16%-os volt az enalaprilhoz képest (lásd 2. táblázat).

2. táblázat A kezelés hatása az elsődleges összetett végpont, annak összetevői és az öszsmortalitás esetén, 27 hónapos medián követési időtartam mellett

	Neparvis N = 4187 [#] n (%)	Enalapril N = 4212 [#] n (%)	Relatív hazard (95%-os CI)	relatív kockázat- csökkenés	p-érték***
A CV halálozásból és a szívelégtelenség miatti hospitalizációból álló elsődleges összetett végpont	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20%	0,0000002
Az elsődleges összetett végpont egyes összetevői					
CV halálozás**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20%	0,00004
Első, szívelégtelenség miatti hospitalizáció	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21%	0,00004
Másodlagos végpont					
Öszsmortalitás	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16%	0,0005

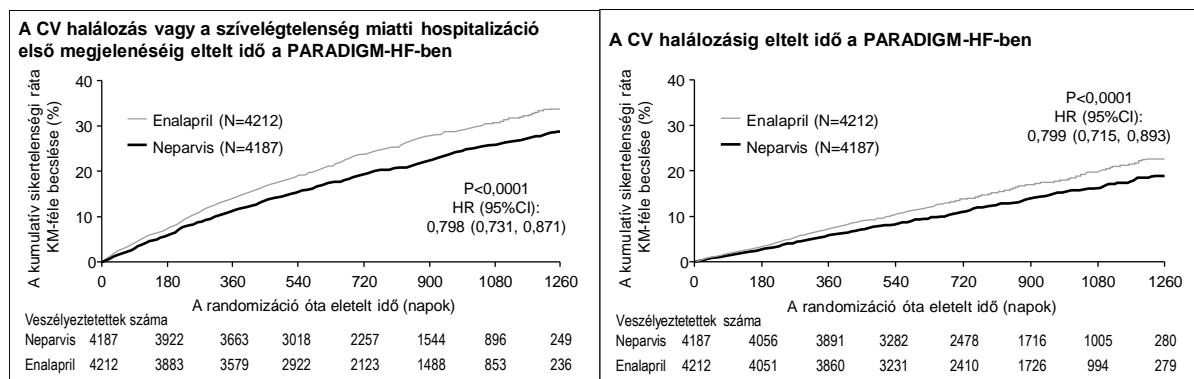
*Az elsődleges végpont definíciója a cardiovascularis eredetű halálozás vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció első eseményéig eltelt idő volt.

**A cardiovascularis (CV) eredetű halálozásba beletartozott minden olyan beteg, aki a lezárási időpontig meghalt, tekintet nélkül a korábbi hospitalizációra.

***Egyoldalas p-érték.

[#]Teljes analízis halmaz.

1. ábra Az elsődleges összetett végpont és a cardiovascularis halálzási komponens Kaplan-Meier-féle görbéje



TITRATION

A TITRATION egy 12 hetes biztonságossági és tolerabilitási vizsgálat volt, amit 538, krónikus szívégtelenségben (NYHA II–IV stádium) és szisztolés dysfunctióban (bal kamrai ejekciós frakció $\leq 35\%$) szenvedő, korábban ACE-gátlót vagy ARB-kezelést még nem kapott, vagy a vizsgálatba történő belépés előtt különböző dózisú ACE-gátlókat vagy ARB-eket kapó beteggel végeztek. A betegek naponta kétszer 50 mg kezdő dózis Neparvis-t kaptak, amit naponta kétszer 100 mg-ra, majd az elérendő, naponta kétszer 200 mg-ra emeltek, egy 3 hetes vagy egy 6 hetes rezsimmel.

A korábban ACE-gátlót vagy ARB-kezelést még nem kapott vagy csak kis dózisú kezelést kapó (napi < 10 mg enalaprillal ekvivalens) betegek közül több volt képes elérni, és a 200 mg-os Neparvis kezeléssel maradni, ha a dózisemelés 6 hét (84,8%), és nem 3 hét (73,6%) alatt történt. Összességében a betegek 76%-a érte el és maradt a naponta kétszer 200 mg-os kitűzött dózison, anélkül, hogy 12 hét alatt meg kellett volna szakítani az adagolást, vagy csökkenteni kellett volna a dózist.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Neparvis vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a szívégtelenség kezelése esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Neparvis-ban lévő valzartán biohasznosulása jobb, mint a forgalomban lévő, egyéb tablettá gyógyszerformákban lévő valzartáné. A Neparvis-ban lévő 26 mg, 51 mg és 103 mg valzartán a forgalomban lévő, egyéb tablettá gyógyszerformákban lévő 40 mg, 80 mg és 160 mg valzartánnal egyenértékű.

Felszívódás

Szájon át történő alkalmazást követően a Neparvis valzartánra és a prodrug szakubitrilra disszociál. A szakubitril tovább metabolizálódik az LBQ657 aktív metabolittá. Ezek a plazma csúcskoncentrációkat sorrendben 2 óra, 1 óra és 2 óra múlva éri el. A szakubitril és a valzartán orális úton történő abszolút biohasznosulása a becslések szerint sorrendben több mint 60% és 23%.

A Neparvis napi kétszeri adagolása után a szakubitril, az LBQ657 és a valzartán dinamikus egyensúlyi állapotú szintje három nap alatt alakul ki. Dinamikus egyensúlyi állapotban a szakubitril és a valzartán nem akkumulálódik jelentősen, miközben az LBQ657 akkumulációja 1,6-szeres. Étellel történő adásának nincs klinikailag jelentős hatása a szakubitril, LBQ657 és valzartán szisztémás expozíciójára. A Neparvis adható étellel vagy anélkül is.

Eloszlás

A szakubitril, az LBQ657 és a valzartán nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez (94 - 97%). A plazma- és a cerebrospinalis folyadék-expozíciók összehasonlítása alapján az LBQ657 korlátozott mértékben (0,28%) átjut a vér-agy gáton. A valzartán és a szakubitril átlagos látszólagos eloszlási térfogata sorrendben 75 liter és 103 liter volt.

Biotranszformáció

A szakubitrilt az 1b és 1c karboxilészterázok azonnal LBQ657-té konvertálják. Az LBQ657 nem metabolizálódik tovább jelentős mértékben. A valzartán minimálisan metabolizálódik, a dózis mindössze 20%-a nyerhető vissza metabolitok formájában. A valzartán egy hidroxil metabolitját azonosították a plazmában, alacsony koncentrációban (< 10%).

Mivel a szakubitril és a valzartán CYP450-enzim által mediált metabolizmusa minimális, az olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, amelyek hatással vannak a CYP450 enzimekre, várhatóan nem befolyásolja a farmakokinetikai tulajdonságokat.

Elimináció

Szájon át történő alkalmazást követően a szakubitril 52 - 68%-a (elsősorban LBQ657 formájában) és a valzartán és metabolitjainak ~13%-a választódik ki a vizeletbe. A szakubitril 37 - 48%-a (elsősorban LBQ657 formájában) és a valzartán és metabolitjainak ~86%-a választódik ki a székletbe.

A szakubitril, az LBQ657 és a valzartán sorrendben megközelítőleg 1,43 órás, 11,48 órás és 9,90 órás átlagos eliminációs felezési idővel ($T_{1/2}$) eliminálódik a plazmából.

Linearitás/nem-linearitás

A szakubitril, az LBQ657 és a valzartán farmakokinetikai tulajdonságai a 24 mg szakubitril/26 mg valzartán - 97 mg szakubitril/103 mg valzartán Neparvis dózistartományban megközelítőleg lineárisak voltak.

Speciális populációk

Idős betegek

Az LBQ657- és a valzartán-expozíció a 65 éves kor feletti betegeknél sorrendben 42%-kal és 30%-kal emelkedett, a fiatalabb betegeknél észlelthez képest.

Beszűkült veseműködés

Összefüggést észleltek a vesefunkció és az LBQ657 szisztémás expozíciója között az enyhe - súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél. Az LBQ657-expozíció a közepesen ($30 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$) és a súlyosan beszűkült veseműködésű ($15 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$) betegeknél 1,4-szer és 2,2-szer magasabb volt, mint az enyhén beszűkült veseműködésű betegeknél ($60 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$), ami a PARADIGM-HF-vizsgálatba bevont legnagyobb betegcsoport volt). A valzartán-expozíció hasonló volt a közepesen és a súlyosan beszűkült veseműködésű, mint az enyhén beszűkült veseműködésű betegeknél. Dializált betegekkkel nem végeztek vizsgálatokat. Ugyanakkor az LBQ657 és a valzartán nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, ezért nem valószínű, hogy a dialízis hatékonyan eltávolítaná.

Károsodott májműködés

Az enyhe - közepesen súlyos mértékben károsodott májműködésű betegeknél, a megfelelő egészséges vizsgálati alanyokhoz viszonyítva a szakubitril-expozíció sorrendben az 1,5 - 3,4-szeresére, az LBQ657-expozíció az 1,5 - 1,9-szeresére, és a valzartán-expozíció az 1,2 - 2,1-szeresére növekedett. Ugyanakkor az enyhe - közepesen súlyos mértékben károsodott májműködésű betegeknél, a megfelelő egészséges vizsgálati alanyokhoz viszonyítva az LBQ657 szabad koncentrációjának expozíciója

sorrendben az 1,47-szorosára és 3,08-szorosára, és a valzartán szabad koncentrációjának expozíciója sorrendben az 1,09-szorosára és 2,20-szorosára növekedett. A Neparvis-t súlyos mértékben károsodott májműködésű, biliaris cirrhosisban vagy cholestasisban szenvedő betegeknél nem vizsgálták (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A nem hatása

A Neparvis (szakubitril, LBQ657 és valzartán) farmakokinetikai tulajdonságai férfiak és nők esetében hasonlóak.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és fertilitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok (beleértve a szakubitril és valzartán összetevőkkel és/vagy a Neparvis-szal végzett vizsgálatokat is) azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Fertilitás, reprodukció és fejlődés

Az organogenesis alatti Neparvis-kezelés fokozott embryofoetális letalitást eredményezett patkányoknál a napi ≥ 49 mg szakubitril/51 mg valzartán/kg dózisokban (az AUC alapján a maximális javasolt humán dózis [MRHD] $\leq 0,72$ -szorososa) és nyulaknál a napi $\geq 4,9$ mg szakubitril/5,1 mg valzartán/kg dózisokban (a valzartán és az LBQ657 AUC alapján az MRHD sorrendben 2-szerese és 0,03-szorosa). Az anyai toxicitást okozó dózisokkal járó, alacsony incidenciájú hydrocephalia alapján teratogén, amit nyulaknál, napi $\geq 4,9$ mg szakubitril/5,1 mg valzartán/kg Neparvis dózisok mellett figyeltek meg. Egy, az anyára nem toxikus dózis (1,46 mg szakubitril/1,54 mg valzartán/kg/nap) mellett nyulak foetusainál cardiovascularis rendellenességeket (elsősorban cardiomegaliát) észleltek. Két foetális szkeletális variáció (torz sternum szegmentum, sternebra bipartita ossificatio) enyhe emelkedését észlelték nyulaknál, 4,9 mg szakubitril/5,1 mg valzartán/kg/nap-os Neparvis dózis mellett. A Neparvis embryofoetális mellékhatásai az angiotenzin-receptor antagonisták aktivitásának tulajdoníthatók (lásd 4.6 pont).

Nyulaknál az organogenesis alatti szakubitril-kezelés az anyai toxicitással járó dózisokban (500 mg/kg/nap; az LBQ657 AUC-je alapján a maximális javasolt humán dózis 5,7-szerese) embryofoetális letalitást és embryofoetális toxicitást (csökkent foetális testtömeg és szkeletális malformatiók) eredményezett. Az ossificatio enyhe, generalizált késését figyelték meg > 50 mg/kg/nap dózis mellett. Ezt a vizsgálati eredményt nem tekintették kórosnak. A szakubitrillal kezelt patkányoknál nem észleltek az embryofoetális toxicitásra vagy teratogenitásra utaló bizonyítékot. Az embryofoetális, mellékhatást még nem okozó szint (*no observed adverse effect level* – NOAEL) a szakubitril esetén legalább napi 750 mg/kg volt patkányoknál, és napi 200 mg/kg volt nyulaknál (az LBQ657 AUC-je alapján a maximális javasolt humán dózis 2,2-szerese).

A patkányokkal legfeljebb 750 mg/kg/nap szakubitril dózisokkal (az AUC alapján az MRHD 2,2-szerese) és a legfeljebb 600 mg/kg/nap valzartán dózisokkal (az AUC alapján az MRHD 0,86-szorosa) végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatok azt mutatják, hogy az organogenesis, gestatio és lactatio alatt végzett Neparvis-kezelés befolyásolhatja az utódok fejlődését és túlélését.

Egyéb preklinikai vizsgálati eredmények

Neparvis

A Neparvis-nak a cerebrospinalis folyadékban és agyi szövetekben lévő amiloid- β koncentrációkra gyakorolt hatásait fiatal (2 - 4 éves), két hétig Neparvis-szal (napi 24 mg szakubitril/26 mg valzartán/kg) kezelt cynomolgus majmok esetén értékelték. Ebben a vizsgálatban a cynomolgus majmoknál csökkentette a cerebrospinalis folyadék A β clearance-ét, a cerebrospinalis folyadék A β 1-40-, 1-42- és 1-38-szintet emelve. Ennek megfelelő A β -szint emelkedés az agyban nem volt. Egy egészséges önkéntesekkel végzett 2 hetes humán vizsgálatban nem észlelték a cerebrospinalis folyadék A β 1-40- és 1-42-szint emelkedését (lásd 5.1 pont). Ezen kívül a 39 héten át adott, napi 146 mg szakubitril/154 mg valzartán/kg Neparvis esetén nem volt agyi amiloidplakkok jelenlétére

utaló bizonyíték. Ugyanakkor a kvantitatív amiloid-tartalmat nem mérték ebben a vizsgálatban.

Szakubitril

A szakubitrillal kezelt fiatal patkányoknál (7 - 70 posztnatális nap) csökkenés mutatkozott az életkorfüggő csonttömeg-kialakulásban és a csont-elongációban. Egy felnőtt patkányokkal végzett vizsgálat csak minimális, a csont ásványianyag sűrűségére gyakorolt, tranziens inhibitoros hatást mutatott, de nem mutatott hatást a csontnövekedés semmilyen más, egyéb paraméterére, ami arra utal, hogy a szakubitrilnek normális körülmények között felnőtt betegpopulációban nincs jelentős hatása a csontokra. Ugyanakkor felnőtteknél nem zárható ki a szakubitril enyhe, a csonttörés gyógyulásának korai fázisára gyakorolt, átmeneti hatása.

Valzartán

A valzartánnal kezelt fiatal patkányoknál (7 - 70 posztnatális nap) már a napi 1 mg/kg-os, alacsony dózisok tartós, irreverzibilis veseelváltozásokat okoztak, amelyek tubularis nephropathiából (amit néha tubularis epithelialis necrosis kísért) és vesemedence-tágulatból álltak. Ezek a renalis elváltozások az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók és az angiotenzin-II 1-es típusú receptor blokkolók várható, felfokozott farmakológiai hatását reprezentálják. Ezeket a hatásokat akkor figyelték meg, ha a patkányokat az életük első 13 napja alatt kezelték. Ez az időszak embernél a 36. gesztációs héttel esik egybe, ami embernél alkalmanként legfeljebb a fogamzás utáni 44. hétig tolódhat ki.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz
Alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropilcellulóz
A típusú kroszpovidon
Magnézium-sztearát
Talkum
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Filmbevonat

Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta

Hipromellóz, 2910-es szubsztitúciós típus (3 mPa s)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 4000
Talkum
Vörös vas-oxid (E172)
Fekete vas-oxid (E172)

Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta

Hipromellóz, 2910-es szubsztitúciós típus (3 mPa s)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 4000
Talkum
Vörös vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)

Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta

Hipromellóz, 2910-es szubsztitúciós típus (3 mPa s)

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 4000

Talkum

Vörös vas-oxid (E172)

Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PVDC/alumínium buborékcsomagolás. Egy buborékcsomagolás 10 vagy 14 filmtablettát tartalmaz.

Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta

Kiszerelés: 14, 20, 28 vagy 56 filmtabletta, és a gyűjtőcsomagolás 196 (7x28) filmtablettát tartalmaz.

Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta

Kiszerelés: 14, 20, 28 vagy 56 filmtabletta, és a gyűjtőcsomagolás 168 (3 × 56) vagy 196 (7x28) filmtablettát tartalmaz.

Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta

Kiszerelés: 14, 20, 28 vagy 56 filmtabletta, és a gyűjtőcsomagolás 168 (3 × 56) vagy 196 (7x28) filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta

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

Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta

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

Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2016. május 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatal követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

A forgalombahozatali engedély feltételei	Lejárat napja																																				
<p>A forgalombahozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy a gyógyszerkészítményei hatóanyagainak gyártási folyamatait felülvizsgálja az N-nitrózaminok képződésének potenciális kockázata tekintetében, és szükség szerint módosítja azokat, hogy a lehető legnagyobb mértékben minimalizálni lehessen a nitrózamin-szennyeződést.</p>	<p>A Bizottság határozatát követő 2 éven belül</p>																																				
<p>Az N-nitrózaminok esetében a forgalombahozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy megvalósul egy ellenőrzési stratégia a gyógyszerkészítményeiben használt hatóanyagtételeknél.</p>	<p>A Bizottság határozatának időpontjában</p>																																				
<p>Az N-nitrozo-dimetilamin (NDMA) és az N-nitrozo-dietilamin (NDEA) esetében a forgalombahozatali engedély jogosultjának az alábbi specifikációkat kell bevezetnie a hatóanyagoknál:</p> <p>1) Az alábbiakban megadott NDMA- és NDEA-határértékeket a 2 éves átmeneti időszakban kell alkalmazni:</p> <table border="1" data-bbox="188 869 1177 1265"> <thead> <tr> <th>Hatóanyag*</th> <th>Max. napi adag (mg)</th> <th>NDEA Határérték ng/nap egységben</th> <th>NDEA Ppm-határérték a gyógyszerhatóanyagban</th> <th>NDMA Határérték ng/nap egységben</th> <th>NDMA Ppm-határérték a gyógyszerhatóanyagban</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valzartán</td> <td>320</td> <td>26,5</td> <td>0,082</td> <td>96,0</td> <td>0,300</td> </tr> <tr> <td>Lozartán</td> <td>150</td> <td>26,5</td> <td>0,177</td> <td>96,0</td> <td>0,640</td> </tr> <tr> <td>Olmezartán</td> <td>40</td> <td>26,5</td> <td>0,663</td> <td>96,0</td> <td>2,400</td> </tr> <tr> <td>Irbezartán</td> <td>300</td> <td>26,5</td> <td>0,088</td> <td>96,0</td> <td>0,320</td> </tr> <tr> <td>Kandezartán</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Ezek a határértékek nem vonatkoznak azokra a gyártási tételekre, amelyeknél a fenti N-nitrózaminok közül egynél többet mutattak ki egyidejűleg; ezeket a gyártási tételeket el kell utasítani.</p> <p>2) A 2 éves átmeneti időszakot követően az NDMA és az NDEA esetében a 0,03 ppm-es maximális határértéket kell bevezetni.</p>	Hatóanyag*	Max. napi adag (mg)	NDEA Határérték ng/nap egységben	NDEA Ppm-határérték a gyógyszerhatóanyagban	NDMA Határérték ng/nap egységben	NDMA Ppm-határérték a gyógyszerhatóanyagban	Valzartán	320	26,5	0,082	96,0	0,300	Lozartán	150	26,5	0,177	96,0	0,640	Olmezartán	40	26,5	0,663	96,0	2,400	Irbezartán	300	26,5	0,088	96,0	0,320	Kandezartán	32	26,5	0,820	96,0	3,000	<p>A Bizottság határozatának időpontjában</p> <p>A Bizottság határozatát követő 2 éven belül</p>
Hatóanyag*	Max. napi adag (mg)	NDEA Határérték ng/nap egységben	NDEA Ppm-határérték a gyógyszerhatóanyagban	NDMA Határérték ng/nap egységben	NDMA Ppm-határérték a gyógyszerhatóanyagban																																
Valzartán	320	26,5	0,082	96,0	0,300																																
Lozartán	150	26,5	0,177	96,0	0,640																																
Olmezartán	40	26,5	0,663	96,0	2,400																																
Irbezartán	300	26,5	0,088	96,0	0,320																																
Kandezartán	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

24,3 mg szakubitril és 25,7 mg valzartán (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában)
24 mg/26 mg-os tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 filmtabletta
20 filmtabletta
28 filmtabletta
56 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Neparvis 24 mg/26 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

24,3 mg szakubitril és 25,7 mg valzartán (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában)
24 mg/26 mg-os tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 196 (7 doboz 28 darabos kiszerezés) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1103/017 196 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Neparvis 24 mg/26 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES KARTONDOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

24,3 mg szakubitril és 25,7 mg valzartán (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában)
24 mg/26 mg-os tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

28 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1103/017 196 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Neparvis 24 mg/26 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

48,6 mg szakubitril és 51,4 mg valzartán (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában)
49 mg/51 mg-os tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

14 filmtabletta
20 filmtabletta
28 filmtabletta
56 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Neparvis 49 mg/51 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

48,6 mg szakubitril és 51,4 mg valzartán (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában)
49 mg/51 mg-os tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 168 (3 doboz 56 darabos kiszereles) filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 196 (7 doboz 28 darabos kiszereles) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1103/004	168 filmtabletta
EU/1/16/1103/013	196 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Neparvis 49 mg/51 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES KARTONDOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

48,6 mg szakubitril és 51,4 mg valzartán (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában)
49 mg/51 mg-os tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.
56 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1103/004	168 filmtabletta
EU/1/16/1103/013	196 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Neparvis 49 mg/51 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

97,2 mg szakubitril és 102,8 mg valzartán (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában)
97 mg/103 mg-os tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

14 filmtabletta
20 filmtabletta
28 filmtabletta
56 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Neparvis 97 mg/103 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

97,2 mg szakubitril és 102,8 mg valzartán (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában)
97 mg/103 mg-os tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 168 (3 doboz 56 darabos kiszereelés) filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 196 (7 doboz 28 darabos kiszereelés) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1103/007	168 filmtabletta
EU/1/16/1103/016	196 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Neparvis 97 mg/103 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES KARTONDOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

97,2 mg szakubitril és 102,8 mg valzartán (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában)
97 mg/103 mg-os tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.
56 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1103/007	168 filmtabletta
EU/1/16/1103/016	196 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Neparvis 97 mg/103 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta
Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta
Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Neparvis és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Neparvis szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Neparvis-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Neparvis-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Neparvis és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Neparvis egy olyan gyógyszer, ami angiotenzin-receptor neprilizin-inhibitor néven ismert. Két hatóanyagra, szakubitrilra és valzartánra bomlik szét.

A Neparvis-t a tartósan fennálló szívelégtelenség egyik fajtájának kezelésére alkalmazzák felnőtteknél.

Ez a típusú szívelégtelenség akkor alakul ki, amikor a szív gyenge, és nem tud elegendő vért pumpálni a tüdők és a szervezet többi része felé. A szívelégtelenség leggyakoribb tünetei a légszomj, a fáradtság, a gyengeség és a bokák dagadása.

2. Tudnivalók a Neparvis szedése előtt

Ne szedje a Neparvis-t:

- ha allergiás a szakubitrilra, a valzartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet ennek a gyógyszernek bármelyik összetevőjére, a Neparvis szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.
- ha Ön egy másik típusú gyógyszert, úgynevezett angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlót szed (például enalapril, lizinopril vagy ramipril). Az ACE-gátlókat a magas vérnyomás és a szívelégtelenség kezelésére alkalmazzák. Ha ACE-gátlót szedett, az utolsó adag beszedése után várjon 36 órát, mielőtt elkezdni szedni a Neparvis-t (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Neparvis”).

- ha Önnek vagy egy családtagjának valaha angioödémának nevezett reakciója volt (az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a garat feldagadása, nehézlégzés), amikor egy ACE-gátlót vagy egy angiotenzin-receptor-blokkolót (ARB) (mint például valzartánt, telmizartánt vagy irbezartánt) szedett.
- ha Önnek cukorbetegsége van vagy beszűkült a veseműködése, és aliszkiren tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel kezelik (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Neparvis”).
- ha Önnek súlyos májbetegsége van.
- ha Ön több mint 3 hónapos terhes (jobb kerülni ezt a gyógyszert a korai terhesség alatt is, lásd „Terhesség és szoptatás”).

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, ne szedje a Neparvis-t, és beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Neparvis szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel,

- ha Önt angiotenzin-receptor blokkolóval (ARB) vagy aliszkirennel kezelik (lásd „Ne szedje a Neparvis-t”).
- ha Önnek valaha angioödémája volt (lásd „Ne szedje a Neparvis-t” és 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”).
- ha Önnek alacsony a vérnyomása vagy bármilyen más, olyan gyógyszert szed, ami csökkenti a vérnyomását (például vízhajtót), vagy hányása vagy hasmenése van, különösen akkor, ha Ön 65 éves vagy idősebb, vagy, ha vesebetegsége és alacsony vérnyomása van.
- ha Önnek súlyos vesebetegsége van.
- ha Ön folyadékhiány miatt kiszáradásos állapotban van.
- ha a veséjét ellátó verőeren szűkület van.
- ha Önnek májbetegsége van.

Kezelőorvosa rendszeres időközönként ellenőrizheti a vérben lévő kálium mennyiségét a Neparvis-kezelés alatt.

Amennyiben a fentiek bármelyike érvényes Önre, a Neparvis szedése előtt mondja el kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekeknél (18 éves kor alatt). Ennek az az oka, hogy a gyógyszert ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Neparvis

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Szükségessé válhat az adag megváltoztatása, egyéb óvintézkedések megtétele, vagy akár az egyik gyógyszer szedésének leállítás. Ez különösen fontos az alábbi gyógyszereknél:

- ACE-gátlók. Ne szedje a Neparvis-t ACE-gátlókkal együtt. Ha ACE-gátlót szedett, az ACE-gátló utolsó adagjának beszedése után várjon 36 órát, mielőtt elkezdi szedni a Neparvis-t (lásd „Ne szedje a Neparvis-t”). Ha abbahagyja a Neparvis szedését, a Neparvis utolsó adagjának beszedése után várjon 36 órát, mielőtt elkezd szedni egy ACE-gátlót.
- egyéb, a szívélgtelenség kezelésére vagy a vérnyomás csökkentésére alkalmazott gyógyszerek, mint például az angiotenzin-receptor blokkolók vagy az aliszkiren (lásd „Ne szedje a Neparvis-t”).
- bizonyos, sztatinek néven ismert gyógyszerek, amelyeket a magas koleszterinszint csökkentésére alkalmaznak (például az atorvasztatin).
- szildenafil, a merevedési zavar vagy a tüdőben lévő magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- a vérben lévő kálium mennyiségét növelő gyógyszerek. Ezek közé tartoznak a káliumpótlók, a káliumot tartalmazó sópótlók, a kálium megtakarító gyógyszerek és a heparin.

- nem szteroid gyulladáscsökkentőknek vagy szelektív ciklooxygenáz-2- (COX-2-) gátlóknak nevezett fájdalomcsillapítók. Ha Ön ezek valamelyikét szedi, lehet, hogy a kezelés elkezdésekor vagy annak módosításakor kezelőorvosa ellenőrizni akarja az Ön veseműködését (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).
- lítium, a pszichiátriai betegségek bizonyos típusainak kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- furoszemid, egy, a vízhajtók közé tartozó gyógyszer, amit a termelődő vizelet mennyiségének növelésére alkalmaznak.
- nitroglicerín, az angina (szív eredetű mellkasi fájdalom) kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- bizonyos típusú antibiotikumok (rifamicin-csoport), ciklosporin (az átültetett szervek kilökődésének megelőzésére alkalmazzák) vagy vírusellenes szerek, mint például a ritonavir (a HIV/AIDS kezelésére alkalmazzák).
- metformin, a cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszer.

Amennyiben a fentiek bármelyike érvényes Önre, a Neparvis szedése előtt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

El kell mondja kezelőorvosának, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy terhes lehet). Kezelőorvosa általában azt fogja tanácsolni Önnek, hogy hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését, mielőtt teherbe esik, vagy amint megtudja, hogy terhes, és azt fogja javasolni, hogy szedjen egy másik gyógyszert a Neparvis helyett. Ez a gyógyszer a korai terhesség alatt nem javasolt, és tilos szedni, ha már több mint 3 hónapos terhes, mivel súlyosan károsíthatja a gyermekét, ha a terhesség harmadik hónapja után alkalmazza.

Szoptatás

A Neparvis alkalmazása a szoptató anyáknál nem javasolt. Mondja el kezelőorvosának, ha szoptat vagy szoptatni szeretne.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Mielőtt gépjárművet vezetne, szerszámokat használna vagy gépeket kezelne, vagy olyan tevékenységeket végezne, amelyekhez koncentráció szükséges, győződjön meg róla, hogy hogyan hat Önre a Neparvis. Ha a gyógyszer szedése alatt szédül, vagy nagyon fáradtnak érzi magát, ne vezessen gépjárművet, ne kerékpározzon, és ne használjon szerszámokat vagy ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell szedni a Neparvis-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A kezelést rendszerint naponta kétszer 24 mg/26 mg vagy 49 mg/51 mg szedésével fogja kezdeni (egy tabletta reggel, és egy tabletta este). Kezelőorvosa annak alapján, hogy milyen gyógyszereket szedett korábban, meg fogja határozni az Ön pontos kezdő adagját. Ezután kezelőorvosa attól függően fogja módosítani az adagot, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, mindaddig, amíg meg nem találja az Ön számára megfelelő adagot.

A szokásos javasolt elérendő adag a naponta kétszer 97 mg/103 mg (egy tabletta reggel, és egy tabletta este).

A Neparvis-t szedő betegeknél alacsony vérnyomás (szédülés, szédélgés), a vér magas káliumszintje (ami akkor mutatható ki, ha kezelőorvosa vérvizsgálatot végez) vagy csökkent vesefunkció alakulhat ki. Ha ez bekövetkezik, kezelőorvosa csökkentheti bármelyik másik gyógyszer adagját, amit szed, átmenetileg csökkentheti a Neparvis adagját, vagy teljesen leállítja Önnél a Neparvis-kezelést.

A tablettát egy pohár vízzel kell lenyelni. A Neparvis-t beveheti étellel együtt vagy anélkül.

Ha az előírtnál több Neparvis-t vett be

Ha véletlenül túl sok Neparvis tablettát vett be, vagy valaki más vette be az Ön tablettáit, azonnal forduljon kezelőorvosához. Ha erős szédülést és/vagy ájulást érez, amilyen gyorsan csak lehet, mondja el kezelőorvosának, és feküdjön le.

Ha elfelejtette bevenni a Neparvis-t

Javasolt, hogy a gyógyszert minden nap ugyanabban az időben vegye be. Ugyanakkor, ha elfelejt bevenni egy adagot, egyszerűen csak vegye be a következőt a tervezett időben. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Neparvis szedését

A Neparvis-kezelés leállítása súlyosbíthatja a betegségét. Ne hagyja abba a gyógyszere szedését, kivéve, ha azt kezelőorvosa tanácsolja Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek.

- Hagyja abba a Neparvis szedését, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a garat feldagadását észleli, ami nehézlégzést vagy nehezített nyelést okozhat. Ezek az angioödéma tünetei lehetnek (egy nem gyakori mellékhatás, ami 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).

További, lehetséges mellékhatások:

Ha az alább felsorolt mellékhatásoknak bármelyike súlyossá válik, szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- alacsony vérnyomás (szédülés, szédélgés)
- magas káliumszint a vérben (vérvizsgálat jelzi)
- csökkent veseműködés (beszűkült veseműködés)

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- köhögés
- szédülés
- hasmenés
- alacsony vörösvértestszám (vérvizsgálat jelzi)
- fáradtság
- (heveny) veseelégtelenség (súlyos vesebetegség)
- alacsony káliumszint a vérben (vérvizsgálat jelzi)
- fejfájás
- ájulás
- gyengeség
- hányinger
- alacsony vérnyomás (szédülés, szédélgés), amikor ülő vagy fekvő testhelyzetből feláll
- gyomorhurut (gyomorfájdalom, hányinger)
- forgó jellegű szédülés
- alacsony vércukorszint (vérvizsgálat jelzi)

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- bőrkiütéssel és viszketéssel járó allergiás reakció
- szédülés, amikor ülő testhelyzetből feláll

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Neparvis-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne használjon fel egyetlen olyan Neparvis csomagot sem, amelyik sérült vagy a megbontás jeleit mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Neparvis?

- A készítmény hatóanyagai a szakubitril és a valzartán.
 - 24,3 mg szakubitril és 25,7 mg valzartán (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) 24 mg/26 mg-os filmtablettánként.
 - 48,6 mg szakubitril és 51,4 mg valzartán (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) 49 mg/51 mg-os filmtablettánként.
 - 97,2 mg szakubitril és 102,8 mg valzartán (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) 97 mg/103 mg-os filmtablettánként.
- Egyéb összetevők a tablettamagban: mikrokristályos cellulóz, alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropilcellulóz, kroszpovidon, magnézium-sztearát, talkum és vízmentes kolloid szilícium-dioxid.
- A 24 mg/26 mg-os és a 97 mg/103 mg-os tabletták bevonata hipromellózt, titán-dioxidot (E171), makrogol 4000-et, talkumot, vörös vas-oxidot (E172) és fekete vas-oxidot (E172) tartalmaz.
- A 49 mg/51 mg-os tabletták bevonata hipromellózt, titán-dioxidot (E171), makrogol 4000-et, talkumot, vörös vas-oxidot (E172) és sárga vas-oxidot (E172) tartalmaz.

Milyen a Neparvis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta lilásfehér, ovális tabletták, egyik oldalán „NVR”, a másik oldalán „LZ” jelzéssel. A tabletták megközelítő mérete 13,1 mm × 5,2 mm.

A Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta halványsárga, ovális tabletták, egyik oldalán „NVR”, a másik oldalán „L1” jelzéssel. A tabletták megközelítő mérete 13,1 mm × 5,2 mm.

A Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta világos rózsaszín, ovális tabletták, egyik oldalán „NVR”, a másik oldalán „L11” jelzéssel. A tabletták megközelítő mérete 15,1 mm × 6,0 mm.

A tabletták 14, 20, 28 vagy 56 tablettát tartalmazó PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolásban és 196 tablettát (7 darab, 28 tablettát tartalmazó kiszerelés) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kaphatók. A 49 mg/51 mg és 97 mg/103 mg-os tabletták 168 tablettát (3 darab, 56 tablettát tartalmazó kiszerelés) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban is kaphatók.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

Serviz Portugal - Especialidades Farmacéuticas,
Lda.
Tel: +351 21 312 2000

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.