

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Neparvis 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės
Neparvis 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės
Neparvis 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Neparvis 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 24,3 mg sakubitrilo (*sacubitrilum*) ir 25,7 mg valsartano (*valsartanum*) (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).

Neparvis 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 48,6 mg sakubitrilo (*sacubitrilum*) ir 51,4 mg valsartano (*valsartanum*) (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).

Neparvis 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 97,2 mg sakubitrilo (*sacubitrilum*) ir 102,8 mg valsartano (*valsartanum*) (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Neparvis 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai violetinės spalvos, ovali, abipus išgaubta, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė be vagelės, kurios vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje pusėje – „LZ“. Apytiksliai tabletės matmenys yra 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai geltonos spalvos, ovali, abipus išgaubta, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė be vagelės, kurios vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje pusėje – „L1“. Apytiksliai tabletės matmenys yra 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai rožinės spalvos, ovali, abipus išgaubta, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė be vagelės, kurios vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje pusėje – „L11“. Apytiksliai tabletės matmenys yra 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Neparvis skirtas suaugusių pacientų simptominio lėtinio širdies nepakankamumo su sumažėjusia širdies išstūmimo frakcija gydymui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė Neparvis dozė yra po vieną 49 mg/51 mg stiprumo tabletes du kartus per parą, išskyrus toliau aprašytas situacijas. Po 2-4 savaitių, dozę reikia didinti dvigubai iki tikslinės dozės po vieną 97 mg/103 mg stiprumo tabletes du kartus per parą, atsižvelgiant į paciento toleravimą (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu pacientui pasireiškia vaistinio preparato netoleravimo požymių (sistolinis kraujospūdis [SKS] tampa ≤ 95 mmHg, pasireiškia simptomine hipotenzija, hiperkalemija, sutrinka inkstų funkcija), rekomenduojama koreguoti kartu vartojamų vaistinių preparatų dozę, laikinai sumažinti Neparvis dozę arba laikinai nutraukti jo vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

PARADIGM-HF tyrimo metu Neparvis buvo paskirtas kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo širdies nepakankamumo, vietoje AKF inhibitoriaus ar kito angiotenzino II receptorių blokatoriaus (ARB) (žr. 5.1 skyrių). Patirties apie Neparvis skyrimą pacientams, kurie iki tol nevarė AKF inhibitorių ar ARB arba vartojo nedideles šių vaistinių preparatų dozes, yra nedaug, todėl šiems pacientams rekomenduojama skirti pradinę po 24 mg/26 mg du kartus per parą dozę ir lėtai ją didinti (dozę padvigubinti kas 3-4 savaites) (žr. skyrelį „TITRATION“ 5.1 skyriuje).

Gydymo negalima pradėti pacientams, kuriems kalio kiekis serume yra $>5,4$ mmol/l arba kuriems SKS yra <100 mmHg (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kuriems SKS yra nuo ≥ 100 mmHg iki 110 mmHg, reikia apsvastyti pradinės po 24 mg/26 mg du kartus per parą dozės skyrimą.

Neparvis negalima skirti kartu su AKF inhibitoriumi arba ARB. Dėl galimos angioneurozinės edemos pasireiškimo rizikos, kai vaistinio preparato vartojama kartu su AKF inhibitoriumi, Neparvis draudžiama pradėti vartoti bent 36 valandas nuo gydymo AKF inhibitoriumi nutraukimo (žr. 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Neparvis sudėtyje esančio valsartano biologinis prieinamumas yra didesnis nei kitose rinkoje esančių vaistinių preparatų tablečių farmacinėse formose esančio valsartano (žr. 5.2 skyrių).

Jeigu pacientas praleidžia dozės vartojimą, kitą dozę reikia vartoti įprastu laiku.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Vaistinio preparato dozę reikia nustatyti pagal senyvų pacientų inkstų funkciją.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [aGFG] 60-90 ml/min./1,73 m²) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG yra 30-60 ml/min./1,73 m²), reikia apsvastyti pradinės po 24 mg/26 mg du kartus per parą dozės skyrimą. Kadangi klinikinės patirties apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG <30 ml/min./1,73 m²), yra labai nedaug (žr. 5.1 skyrių), Neparvis šiems pacientams reikia vartoti atsargiai, taip pat rekomenduojama skirti pradinę po 24 mg/26 mg du kartus per parą dozę. Neturima patirties apie vaistinio preparato skyrimą pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga, todėl jiems Neparvis skirti nerekomenduojama.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Neparvis skiriamas pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), dozės koreguoti nereikia. Klinikinės patirties apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) arba kuriems AST/ALT reikšmės yra daugiau kaip du kartus didesnės už viršutinę normos ribą, yra nedaug. Neparvis šiems pacientams reikia vartoti atsargiai, o rekomenduojama pradinė dozė yra po 24 mg/26 mg du kartus per parą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Neparvis draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, biliarinė cirozė ar cholestazė (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Neparvis saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Neparvis galima vartoti valgio metu ar nevalgius (žr. 5.2 skyrių). Tabletes būtina nuryti užgeriant stikline vandens.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Vartojimas kartu su AKF inhibitoriais (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Neparvis draudžiama skirti nepraėjus 36 valandoms po gydymo AKF inhibitoriumi nutraukimo.
- Anksčiau nustatyta angioneurozinė edema, kurios pasireiškimas buvo susijęs su ankstesniu AKF inhibitoriaus ar ARB vartojimu (žr. 4.4 skyrių).
- Paveldima ar idiopatinė angioneurozinė edema (žr. 4.4 skyrių).
- Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno, pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, arba pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (aGFG <60 ml/min./1,73 m²) (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, biliarinė cirozė ir cholestazė (žr. 4.2 skyrių).
- Antrasis ir trečiasis nėštumo trimestrai (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Dviguba renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) blokada

- Draudžiama skirti Neparvis derinį su AKF inhibitoriumi dėl padidėjusios angioneurozinės edemos pasireiškimo rizikos (žr. 4.3 skyrių). Neparvis draudžiama pradėti skirti bent 36 valandas po paskutiniosios AKF inhibitoriaus dozės vartojimo. Jeigu gydymas Neparvis nutraukiamas, AKF inhibitoriaus negalima paskirti bent 36 valandas po paskutiniosios Neparvis dozės vartojimo (žr. 4.2, 4.3 ir 4.5 skyrius).
- Nerekomenduojama Neparvis skirti kartu su tiesioginiais renino inhibitoriais, pavyzdžiui, aliskirenu (žr. 4.5 skyrių). Neparvis draudžiama skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno, pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, arba pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (aGFG <60 ml/min./1,73 m²) (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).
- Neparvis sudėtyje yra valsartano, todėl jo negalima skirti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra ARB (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Hipotenzija

Gydymo negalima pradėti tol, kol SKS netaps ≥ 100 mmHg. Į tyrimus nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems SKS buvo < 100 mmHg (žr. 5.1 skyrių). Gauta pranešimų apie klinikinių tyrimų metu Neparvis vartojusiems pacientams pasireiškusius simptomines hipotenzijos atvejus (žr. 4.8 skyrių), ypač ≥ 65 metų amžiaus pacientams, taip pat tiems, kurie sirgo inkstų liga arba kuriems buvo mažas SKS (< 112 mmHg). Pradedant gydymą Neparvis arba titruojant jo dozę, reikia reguliariai matuoti kraujospūdį. Pasireiškus hipotenzijai rekomenduojama mažinti Neparvis dozę arba laikinai nutraukti gydymą šiuo vaistiniu preparatu (žr. 4.2 skyrių). Reikia apsvarstyti kartu vartojamų diuretikų ar kitų priešhipertenzijų vaistinių preparatų dozės koregavimo bei kitokių hipotenzijos priežasčių (pvz., hipovolemijos) gydymo klausimą. Simptominė hipotenzija dažniau pasireiškia tuomet, kai paciento organizme sumažėja skysčių tūris, pavyzdžiui, jam skiriamas gydymas diuretikais, maiste ribojamas druskos kiekis, jis viduriuoja ar vemia. Prieš pradedant skirti Neparvis, reikia koreguoti natrio ir (arba) skysčių tūrio trūkumą organizme, tačiau būtina atidžiai įvertinti šių koregavimo priemonių naudą ir galimą hipervolemijos riziką.

Sutrikusi inkstų funkcija

Vertinant širdies nepakankamumu sergančių pacientų būklę visada reikia iširti inkstų funkciją. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, yra didesnė hipotenzijos pasireiškimo rizika (žr. 4.2 skyrių). Klinikinės patirties apie vaistinio preparato skyrimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis GFG < 30 ml/min./1,73m²), yra labai nedaug, todėl šiems pacientams gali būti labai didelė hipotenzijos pasireiškimo rizika (žr. 4.2 skyrių). Neturima patirties apie vaistinio preparato skyrimą pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga, todėl jiems Neparvis skirti nerekomenduojama.

Inkstų funkcijos pablogėjimas

Neparvis vartojimas gali būti susijęs su inkstų funkcijos pablogėjimu. Šią riziką gali dar labiau didinti dehidracija ar kartu vartojami nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVNU) (žr. 4.5 skyrių). Pacientams, kurių inkstų funkcija kliniškai reikšmingai susilpnėjusi, reikia apsvarstyti dozės mažinimo galimybę.

Hiperkalemija

Gydymo negalima pradėti, jeigu kalio kiekis serume yra $> 5,4$ mmol/l. Neparvis vartojimas gali būti susijęs su padidėjusia hiperkalemijos pasireiškimo rizika, nors taip pat gali pasireikšti ir hipokalemija (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama tirti kalio koncentraciją serume, ypač tiems pacientams, kuriems nustatyta rizikos veiksnių, pavyzdžiui, inkstų funkcijos sutrikimas, cukrinis diabetas ar hipoaldosteronizmas, arba kurių maiste yra didelis kalio kiekis, arba kurie vartoja mineralkortikoidų antagonistų (žr. 4.2 skyrių). Jeigu pasireiškia kliniškai reikšminga hiperkalemija, rekomenduojama koreguoti kartu vartojamų vaistinių preparatų dozę, laikinai sumažinti dozę ar laikinai nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą. Jeigu kalio koncentracija serume yra $> 5,4$ mmol/l, reikia apsvarstyti gydymo nutraukimo klausimą.

Angioneurozinė edema

Gauta pranešimų apie Neparvis vartojusiems pacientams pasireiškusius angioneurozinės edemos atvejus. Jeigu pasireiškė angioneurozinė edema, Neparvis vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, skirti atitinkamą gydymą ir stebėti pacientų būklę, kol jų patiriami požymiai ar simptomai visiškai ir ilgam išnyks. Draudžiama vėl pradėti skirti vaistinio preparato. Tais atvejais, kai buvo patvirtintas angioneurozinės edemos pasireiškimas ir kai patinimas apėmė tik veidą bei lūpas, pacientai paprastai pasveikdavo neskyrus gydymo, tačiau antihistamininių preparatų vartojimas gali būti naudingas palengvinant simptomus.

Angioneurozinė edema, pasireiškianti gerklų edema, gali lemti mirtį. Kai edema apima liežuvį, balso klostes ar gerklas ir gali sukelti kvėpavimo takų obstrukciją, reikia nedelsiant paskirti tinkamą

gydymą, pvz., skirti 1 mg/1 ml adrenalino tirpalo (0,3-0,5 ml) ir (arba) taikyti priemones, būtinas užtikrinant kvėpavimo takų praeinamumą.

Klinikinių tyrimų metu nebuvo tirti pacientai, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi angioneurozinė edema. Kadangi šiems pacientams gali būti padidėjusi angioneurozinės edemos pasireiškimo rizika, jiems skiriant Neparvis rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių. Neparvis draudžiama skirti pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatyta angioneurozinė edema, susijusi su ankstesniu AKF inhibitoriaus ar ARB vartojimu, arba kuriems yra paveldima ar idiopatinė angioneurozinė edema (žr. 4.3 skyrių).

Juodaodžiams pacientams yra didesnis polinkis pasireikšti angioneurozinei edemai (žr. 4.8 skyrių).

Pacientai, kuriems yra inkstų arterijos stenozė

Pacientams, kuriems yra vieno ar abiejų inkstų arterijų stenozė, skiriant Neparvis gali padidėti urėjos kiekis kraujyje bei kreatinino koncentracija serume. Pacientams, kuriems yra inkstų arterijos stenozė, vaistinio preparato reikia skirti atsargiai, taip pat rekomenduojama tirti inkstų funkciją.

Pacientai, kuriems nustatyta IV funkcinė klasė pagal NYHA klasifikaciją

Reikia laikytis atsargumo priemonių pradėdant skirti gydymą Neparvis pacientams, kuriems nustatyta IV funkcinė klasė pagal NYHA klasifikaciją, kadangi vaistinio preparato vartojimo patirties šios populiacijos pacientams yra nedaug.

B tipo natriurezinis peptidas (BNP)

BNP nėra tinkamas biologinis žymuo vertinant širdies nepakankamumą pacientams, kurie vartoja Neparvis, kadangi jis yra neprilizino substratas (žr. 5.1 skyrių).

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Klinikinės patirties apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) arba kuriems AST/ALT reikšmės yra daugiau kaip du kartus didesnės už viršutinę normos ribą, yra nedaug. Šiems pacientams gali padidėti vaistinio preparato ekspozicija, o saugumo savybės neištirtos. Dėl to šiems pacientams vaistinio preparato rekomenduojama vartoti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Neparvis draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, biliarinė cirozė ar cholestazė (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) (žr. 4.3 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika, dėl kurios nustatytos kontraindikacijos

AKF inhibitoriai

Neparvis draudžiama vartoti kartu su AKF inhibitoriais, kadangi kartu slopinant nepriliziną (NEP) ir AKF gali padidėti angioneurozinės edemos pasireiškimo rizika. Neparvis negalima skirti nepraėjus 36 valandoms po paskutiniosios AKF inhibitoriaus dozės vartojimo. AKF inhibitoriaus negalima skirti nepraėjus 36 valandoms po paskutiniosios Neparvis dozės vartojimo (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Aliskirenas

Neparvis draudžiama skirti kartu su vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno, pacientams, kurie serga cukriniu diabetu, arba pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi ($aGFG < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) (žr. 4.3 skyrių). Nerekomenduojama Neparvis skirti kartu su tiesioginiais renino inhibitoriais, pavyzdžiui, aliskirenu (žr. 4.4 skyrių). Neparvis ir aliskireno derinio vartojimas gali būti susijęs su didesniu nepageidaujamų reiškinių, pavyzdžiui, hipotenzijos, hiperkalemijos ir susilpnėjusios inkstų funkcijos (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) pasireiškimo dažniu (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Sąveika, dėl kurios vaistinių preparatų vartoti kartu nerekomenduojama

Neparvis sudėtyje yra valsartano, todėl jo negalima vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra ARB (žr. 4.4 skyrių).

Sąveika, dėl kurios reikia laikytis atsargumo priemonių

OATP1B1 ir OATP1B3 substratai, pvz., statinai

In vitro atliktų tyrimų duomenys rodo, kad sakubitrilas slopina OATP1B1 ir OATP1B3 nešiklius. Todėl skiriant Neparvis gali padidėti OATP1B1 ir OATP1B3 substratų, tokių kaip statinai, sisteminės ekspozicijos. Kartu skiriant Neparvis, atorvastatino ir jo metabolitų C_{max} rodikliai padidėjo iki 2 kartų, o AUC rodikliai – iki 1,3 karto. Neparvis vartojant kartu su statiniais reikia laikytis atsargumo priemonių. Kliniškai svarbios vaistinių preparatų sąveikos nepastebėta, kai simvastatino buvo skiriama kartu su Neparvis.

PDE5 inhibitoriai, įskaitant sildenafilį

Hipertenzija sergantiems pacientams, vartojant Neparvis nusistovėjus pusiausvyrinėms koncentracijoms, papildomai paskyrus vienkartinę sildenafilio dozę, kraujospūdis sumažėjo reikšmingai labiau nei stebėta tais atvejais, kai buvo vartojama vien Neparvis. Todėl tais atvejais, kai Neparvis vartojantiems pacientams pradama skirti sildenafilio ar kitokio PDE5 inhibitoriaus, reikia laikytis atsargumo priemonių.

Kalis

Skiriant kartu su kalį organizme sulaikančiais diuretikais (triamterenu, amiloridu), mineralokortikoidų antagonistais (pvz., spironolaktonu, eplerenonu), kalio papildais, druskos pakaitalais, kurių sudėtyje yra kalio, arba kitais preparatais (pvz., heparinu) gali padidėti kalio koncentracija serume ir kreatinino kiekis serume. Jeigu Neparvis skiriama kartu su minėtais preparatais, rekomenduojama tirti kalio koncentraciją serume (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVNU), įskaitant selektyviuosius ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitorius

Senyviems asmenims, pacientams, kurių organizme yra sumažėjęs skysčių tūris (įskaitant vartojančiuosius diuretikų), arba pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, Neparvis vartojant kartu su NVNU, gali padidėti inkstų funkcijos sutrikimo rizika. Todėl Neparvis kartu su NVNU vartojantiems pacientams reikia tirti inkstų funkciją, kai pradama skirti šių vaistinių preparatų ar koreguojama jų dozė (žr. 4.4 skyrių).

Ličio preparatai

Skiriant ličio preparatų kartu su AKF inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių blokatoriais, stebėtas laikinas ličio koncentracijos serume padidėjimas ir toksinio poveikio pasireiškimas. Sąveika tarp Neparvis ir ličio preparatų neištirta. Todėl tokio vaistinių preparatų derinio vartoti nerekomenduojama. Jeigu šio vaistinių preparatų derinio vartoti būtina, rekomenduojama atidžiai stebėti ličio koncentraciją serume. Jeigu su šiais preparatais taip pat yra vartojama diuretikų, toksinio ličio poveikio rizika gali dar labiau padidėti.

Furozemidas

Neparvis paskyrus kartu su furozemidu, nepasireiškė jokie poveikio Neparvis farmakokinetikai, tačiau furozemido C_{max} ir AUC rodikliai sumažėjo, atitinkamai, 50 % ir 28 %. Nors nenustatyta reikšmingo šlapimo tūrio pokyčio, sumažėjo natrio ekskrecija su šlapimu per 4 valandas ir 24 valandas po šių vaistinių preparatų vartojimo kartu. PARADIGM-HF klinikinio tyrimo metu Neparvis vartojusiems pacientams vidutinė furozemido paros dozė nuo pradinių reikšmių iki tyrimo pabaigos nepakito.

Nitratai, pvz., nitroglicerinas

Vaistinių preparatų sąveikos tarp Neparvis ir į veną leidžiamo nitroglicerino, vertinant kraujospūdžio sumažėjimą, nenustatyta. Nitroglicerino ir Neparvis vartojant kartu, širdies susitraukimų dažnis pakito 5 kartais per minutę, lyginant su šiuo dažniu skiriant vien nitroglicerino. Panašus poveikis širdies

susitraukimų dažniui gali pasireikšti ir tuomet, kai Neparvis skiriama kartu su po liežuviumi, per burną ar per odą vartojamais nitratais. Paprastai dozės koreguoti nereikia.

OATP ir MRP2 nešikliai

Veiklusis sakubitrilo metabolitas (LBQ657) ir valsartanas yra OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ir OAT3 substratai; valsartanas taip pat yra MRP2 substratas. Todėl Neparvis skiriant kartu su OATP1B1, OATP1B3, OAT3 inhibitoriais (pvz., rifampicinu, ciklosporinu), OAT1 inhibitoriais (pvz., tenofoviru, cidofoviru) ar MRP2 inhibitoriais (pvz., ritonaviru), gali padidėti LBQ657 ar valsartano sisteminė ekspozicija. Kartu su Neparvis pradėdant vartoti tokių vaistinių preparatų ar baigiant gydymą jais, reikia imtis atitinkamų atsargumo priemonių.

Metforminas

Neparvis skiriant kartu su metforminu, pastarojo C_{max} ir AUC rodikliai sumažėjo po 23 %. Klinikinė tokių pakitimų reikšmė nežinoma. Todėl pradėdant skirti gydymą Neparvis pacientams, kurie vartoja metforminą, reikia įvertinti klinikinę šių pacientų būklę.

Nereikšminga sąveika

Kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų sąveikos nebuvo stebėta, kai Neparvis buvo skiriama kartu su digoksinu, varfarinu, hidrochlorotiazidu, amlodipinu, omeprazolu, karvediloliu, arba su levonorgestrelis ir etinilestradiolis deriniu.

CYP450 fermentų nulemta sąveika

In vitro atliktų metabolizmo tyrimų duomenys rodo, kad CYP450 fermentų nulemtos vaistinių preparatų sąveikos pasireiškimo tikimybė yra maža, kadangi Neparvis metabolizme CYP450 fermentai dalyvauja ribotai. Neparvis neskatina ir neslopina CYP450 fermentų.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Neparvis nerekomenduojama vartoti pirmuoju nėštumo trimestru, o antruoju ir trečiuoju trimestrais jo vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Valsartanas

Epidemiologiniai duomenys apie teratogeninio poveikio riziką AKF inhibitorių vartojant pirmuoju nėštumo trimestru nėra baigtiniai; tačiau negalima atmesti nedaug padidėjusios rizikos. Nors neturima jokių kontroliuojamųjų epidemiologinių duomenų apie ARB vartojimo keliamą riziką, panaši rizika gali pasireikšti ir skiriant šios grupės vaistinių preparatų. Išskyrus tuos atvejus, kai būtina tęsti gydymą ARB, ketinančioms pastoti moterims reikia keisti gydymą į alternatyvius vaistinius preparatus nuo hipertenzijos, kurių vartojimo nėštumo metu saugumo savybės yra nustatytos. Nustačius nėštumą, gydymą ARB reikia nedelsiant nutraukti ir, prireikus, skirti alternatyvų gydymą. Žinoma, kad antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami ARB sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (susilpnėja inkstų funkcija, pasireiškia oligohidramnionas, sulėtėja kaukolės kaulėjimas) ir naujagimiui (pasireiškia inkstų nepakankamumas, hipotenzija, hiperkalemija).

Jeigu ARB buvo vartota nuo antrojo nėštumo trimestro, rekomenduojama atlikti ultragarsinį tyrimą ir ištirti inkstų funkciją bei kaukolę. Kūdikius, kurių motinos vartojo ARB, reikia atidžiai stebėti dėl hipertenzijos pasireiškimo (žr. 4.3 skyrių).

Sakubitrilas

Neturima duomenų apie sakubitrilo vartojimą nėštumo metu. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Neparvis

Neturima duomenų apie Neparvis vartojimą nėštumo metu. Su gyvūnais atlikti Neparvis tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar Neparvis išsiskiria į motinos pieną. Sudedamosios Neparvis medžiagos, sakubitrilas ir valsartanas, išsiskyrė į žiurkių patelių pieną (žr. 5.3 skyrių). Kadangi žindomiems naujagimiams/kūdikiams gali kilti nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo rizika, vaistinio preparato žindymo laikotarpiu skirti nerekomenduojama. Atsižvelgiant į Neparvis svarbą motinai, reikia nuspręsti, ar susilaikyti nuo žindymo, ar nutraukti Neparvis vartojimą žindymo metu.

Vaisingumas

Duomenų apie Neparvis poveikį žmonių vaisingumui neturima. Tyrimų su žiurkių patiniais ir patelėmis metu skiriant šio vaistinio preparato, jų visumo sutrikimų nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Neparvis gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Vairuojant transporto priemones ar valdant mechanizmus reikia atsižvelgti į tai, kad retkarčiais gali pasireikšti svaigulys ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai gydymo Neparvis metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo hipotenzija, hiperkalemija ir sutrikusi inkstų funkcija (žr. 4.4 skyrių). Gauta pranešimų apie Neparvis vartojusiems pacientams pasireiškusių angioneurozinės edemos atvejus (žr. atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą).

Neparvis saugumo savybės lėtiniu širdies nepakankamumu sergantiems pacientams buvo įvertintos atlikus pagrindinį III fazės tyrimą PARADIGM-HF, kurio metu buvo lyginami pacientų, vartojusių po 97 mg/103 mg Neparvis (n = 4 203) arba po 10 mg enalaprilio (n = 4 229) dozes du kartus per parą, duomenys. Pacientams, kurie atsitiktiniu būdu buvo priskirti Neparvis vartojusiųjų grupei, vaistinio preparato ekspozicijos trukmės mediana buvo 24 mėnesiai; 3 271 pacientas buvo gydomas ilgiau kaip vienerius metus.

PARADIGM-HF tyrimo metu prieš tiriamuosius asmenis įtraukiant į atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą laikotarpį jie turėjo anksčiau vartoti AKF inhibitorių ir (arba) ARB, o taip pat sėkmingai baigti įvadinius nuoseklaus enalaprilio ir Neparvis vartojimo laikotarpius (vaistinių preparatų ekspozicijų medianos buvo, atitinkamai 15 dienų ir 29 dienos). Įvadinio enalaprilio vartojimo laikotarpiu 1 102 pacientai (10,5 %) visam laikui nutraukė dalyvavimą tyrime, 5,6 % pacientų tą padarė pasireiškus nepageidaujamų reakcijų, dažniausiai inkstų funkcijos sutrikimui (1,7 %), hiperkalemijai (1,7 %) ir hipotenzijai (1,4 %). Įvadinio Neparvis vartojimo laikotarpiu 10,4 % pacientų visam laikui nutraukė dalyvavimą tyrime, 5,9 % pacientų tą padarė pasireiškus nepageidaujamų reakcijų, dažniausiai inkstų funkcijos sutrikimui (1,8 %), hipotenzijai (1,7 %) ir hiperkalemijai (1,3 %). Dėl to, kad pacientai nutraukė dalyvavimą klinikiniame tyrime įvadiniu laikotarpiu, toliau pateikiamoje lentelėje nurodyti nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažniai gali būti mažesni nei nepageidaujamų reakcijų dažniai, kurie tikėtini klinikinėje praktikoje.

Tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimą dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dvigubai koduoto PARADIGM-HF tyrimo laikotarpiu prireikė nutraukti 450 Neparvis vartojusių pacientų (10,7 %) ir 516 enalaprilio vartojusių pacientų (12,2 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir pagal jų pasireiškimo dažnį, pirmiausia pateikiant dažniausias, naudojant tokius apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai reti

(<1/10 000). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Organų sistemų klasė	Pirmenybinis terminas	Dažnio kategorija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija	Dažni
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	Nedažni
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hiperkalemija*	Labai dažni
	Hipokalemija	Dažni
	Hipoglikemija	Dažni
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys	Dažni
	Galvos skausmas	Dažni
	Apalpinimas (sinkopė)	Dažni
	Nuo padėties priklausantis svaigulys	Nedažni
Ausų ir labirintų sutrikimai	Svaigimas (<i>vertigo</i>)	Dažni
Kraujagyslių sutrikimai	Hipotenzija*	Labai dažni
	Ortostatinė hipotenzija	Dažni
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Dažni
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Dažni
	Pykinimas	Dažni
	Gastritas	Dažni
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežėjimas	Nedažni
	Išbėrimas	Nedažni
	Angioneurozinė edema*	Nedažni
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Inkstų funkcijos sutrikimas*	Labai dažni
	Inkstų nepakankamumas (inkstų nepakankamumas, ūminis inkstų nepakankamumas)	Dažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Dažni
	Astenija	Dažni

* Žr. atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Angioneurozinė edema

Gauta pranešimų apie angioneurozinės edemos pasireiškimo atvejus Neparvis vartojusiems pacientams. PARADIGM-HF klinikinio tyrimo metu angioneurozinė edema pasireiškė 0,5 % Neparvis vartojusių pacientų, lyginant su 0,2 % dažniu vartojusiesiems enalaprilio. Didesnis angioneurozinės edemos pasireiškimo dažnis pastebėtas juodaodžiams pacientams, kurie vartojo Neparvis (2,4 %) arba enalaprilio (0,5 %) (žr. 4.4 skyrių).

Hiperkalemija ir kalio kiekis serume

PARADIGM-HF tyrimo metu hiperkalemija ir didesnė kaip 5,4 mmol/l kalio koncentracija serume nustatytos, atitinkamai, 11,6 % ir 19,7 % Neparvis vartojusių pacientų bei 14,0 % ir 21,1 % vartojusiųjų enalaprilio.

Kraujospūdis

PARADIGM-HF tyrimo metu hipotenzija ir kliniškai reikšmingai sumažėjęs sistolinis kraujospūdis (<90 mmHg ir sumažėjęs >20 mmHg nuo pradinių reikšmių) nustatyti, atitinkamai, 17,6 % ir 4,76 % Neparvis vartojusių pacientų, lyginant su 11,9 % ir 2,67 % vartojusiųjų enalaprilio.

Sutrikusi inkstų funkcija

PARADIGM-HF tyrimo metu inkstų funkcijos sutrikimas pasireiškė 10,1 % Neparvis vartojusių pacientų bei 11,5 % vartojusiųjų enalaprilio.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie vaistinio preparato perdozavimo atvejus žmonėms yra nedaug. Tyrimų su sveikais savanoriais metu buvo tiriamos vienkartinė 583 mg sakubitrilo/617 mg valsartano Neparvis dozė bei kartotinės dozės po 437 mg sakubitrilo/463 mg valsartano (skiriant 14 dienų) ir jos buvo gerai toleruojamos.

Kadangi vartojant Neparvis mažėja kraujospūdis, perdozavus labiausiai tikėtinas simptomas yra hipotenzija. Tokiu atveju reikia skirti simptominių gydymą.

Dėl didelio jungimosi su baltymais nesitikima, kad ši vaistinė preparatą būtų galima pašalinti hemodializės metu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – renino ir angiotenzino sistemą veikiantys preparatai; angiotenzino II receptorių blokatoriai, kiti deriniai, ATC kodas – C09DX04

Veikimo mechanizmas

Neparvis būdingas veikimo mechanizmas, kai jo sudėtyje esančio provaistinio preparato sakubitrilo veiklusis metabolitas LBQ657 veikia kaip angiotenzino receptoriaus neprilizino inhibitorius, kartu slopindamas nepriliziną (neutralią endopeptidazę; NEP), o valsartanas blokuoja angiotenzino II 1-ojo tipo (AT1) receptorių. Širdies nepakankamumu sergantiems pacientams vartojant Neparvis, teigiamai veikiama širdies ir kraujagyslių sistema, o tai priklauso nuo LBQ657 sukeliama neprilizino skaidomų baltymų (pavyzdžiui, natriurezinio peptido – NP) kiekio padidėjimo ir nuo valsartano sukeliama angiotenzino II poveikio slopinimo. NP poveikis pasireiškia aktyvuojant su membrana susijungusius guaniliciklazės receptorių, dėl to padidėja antrinių signalų perdavimo tarpininko ciklinio guanozinmonofosfato (cGMP) koncentracija, dėl to gali būti skatinama vazodilatacija, natriurezė bei diurezė, didinami glomerulų filtracijos greitis ir inkstų kraujotaka, slopinamas renino ir aldosterono išskyrimas, mažinamas simpatinis aktyvumas bei skatinamas antihipertrofinis ir antifibrozinis poveikis.

Valsartanas selektyviai blokuoja AT1 receptorių ir tokiu būdu slopina žalingą angiotenzino II poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai bei inkstams, o taip pat slopina nuo angiotenzino II priklausomą aldosterono išskyrimą. Tai apsaugo nuo ilgalaikio renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvinimo, kuris lemia vazokonstrikciją, natrio ir skysčių sulaikymą inkstuose, ląstelių augimo ir proliferacijos aktyvumą bei dėl to pasireiškiantį adaptavimąsi bloginantį širdies ir kraujagyslių sistemos remodeliavimąsi.

Farmakodinaminis poveikis

Farmakodinaminis Neparvis poveikis buvo įvertintas sveikiems savanoriams asmenims ir širdies nepakankamumu sergantiems pacientams paskyrus vienkartinę ir kartotinę vaistinio preparato dozę; nustatyta, kad jis atitinka neprilizino slopinimo kartu su RAAS blokada poveikį. 7 dienų trukmės tyrimo metu Neparvis paskyrus pacientams, kuriems buvo sumažėjusi širdies išstūmimo frakcija (sŠIS), ir poveikį lyginant su valsartanu nustatyta, kad iš pradžių padidėjo natriurezė, padidėjo cGMP kiekis šlapime bei sumažėjo tarpinio proatrialinio natriurezinio peptido (angl. *mid-regional pro-atrial natriuretic peptide; MR-proANP*) ir N-terminalę turinčio pirminio hormono smegenų natriurezinio peptido (angl. *N-terminal prohormone brain natriuretic peptide; NT-proBNP*) koncentracijos plazmoje, lyginant su šiais rodikliais vartojusiesiems valsartano. 21 dienos trukmės tyrimo metu Neparvis paskyrus pacientams, kuriems buvo sŠIS, nustatyti reikšmingai padidėję ANP ir cGMP kiekiai šlapime bei cGMP koncentracija plazmoje, taip pat sumažėjusios NT-proBNP, aldosterono ir endotelino-1 koncentracijos plazmoje, lyginant su prieš pradėdant tyrimą buvusiais rodikliais. Taip pat buvo blokuojamas AT1 receptorius, o ši poveikį rodė padidėjęs renino aktyvumas plazmoje ir padidėjusi renino koncentracija plazmoje. PARADIGM-HF tyrimo duomenimis, vartojant Neparvis sumažėjo NT-proBNP koncentracija plazmoje ir padidėjo BNP koncentracija plazmoje bei cGMP kiekis šlapime, lyginant su šiais rodikliais vartojusiesiems enalaprilio. BNP nėra tinkamas biologinis žymuo vertinant širdies nepakankamumą pacientams, kurie vartoja Neparvis, kadangi BNP yra neprilizino substratas (žr. 4.4 skyrių). NT-proBNP nėra neprilizino substratas, todėl jis yra tinkamesnis biologinis žymuo.

Atlikus išsamų klinikinį tyrimą su sveikais savanoriais vyrais siekiant įvertinti vaistinio preparato poveikį QTc intervalui nustatyta, kad vienkartinių 194 mg sakubitriilo/206 mg valsartano ir 583 mg sakubitriilo/617 mg valsartano Neparvis dozių vartojimas neturėjo poveikio širdies repolarizacijai.

Neprilizinas yra vienas iš daugelio fermentų, kurie dalyvauja β -amiloido ($A\beta$) pašalinime iš galvos smegenų ir smegenų skysčio. Sveikiems asmenims dvi savaites skiriant po 194 mg sakubitriilo/206 mg valsartano Neparvis dozę kartą per parą, nustatytas padidėjęs $A\beta$ 1-38 kiekis smegenų skystyje, lyginant su šiuo kiekiu vartojusiesiems placebo; tačiau nenustatyta $A\beta$ 1-40 ir $A\beta$ 1-42 koncentracijų smegenų skystyje pokyčių. Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma (žr. 5.3 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg ir 97 mg/103 mg stiprumai kai kuriuose šaltiniuose nurodyti kaip 50 mg, 100 mg ar 200 mg.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF tyrimas buvo tarptautinis, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas tyrimas, kuriame dalyvavo 8 442 pacientai ir kurio metu buvo lyginamas Neparvis bei enalaprilio poveikis. Abiejų šių vaistinių preparatų kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo širdies nepakankamumo buvo skiriama lėtiniu širdies nepakankamumu (II-IV klasės pagal NYHA klasifikaciją) sirgusiems suaugusiems pacientams, kuriems buvo nustatyta sumažėjusi širdies išstūmimo frakcija (kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija [KSIF] ≤ 40 %, vėliau šis rodiklis pakoreguotas į ≤ 35 %). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinis mirtingumo dėl širdies ir kraujagyslių ligų ar hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo (ŠN) rodiklis. Į tyrimą atrankos laikotarpiu nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems SKS buvo < 100 mmHg, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG < 30 ml/min./1,73 m²) arba kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, todėl vaistinio preparato poveikis šiems pacientams perspektyviai neiširtas.

Prieš pradėdami dalyvauti tyrime pacientai buvo gerai gydomi įprastiniais vaistiniais preparatais, įskaitant AKF inhibitorius ar ARB (> 99 %), beta adrenoblokatorius (94 %), mineralokortikoidų antagonistus (58 %) ir diuretikus (82 %). Stebėjimo trukmės mediana buvo 27 mėnesiai, o pacientai buvo gydomi iki 4,3 metų.

Pacientams reikėjo nutraukti jų vartojamus AKF inhibitorius ar ARB, tuomet jie buvo įtraukiami į nuoseklų viengubai koduotą įvadinį tyrimo laikotarpį, kurio metu jiems buvo skiriamas gydymas po

10 mg enalaprilio du kartus per parą, o vėliau skiriamas viengubai koduotas gydymas po 100 mg Neparvis du kartus per parą, didinant dozę iki po 200 mg du kartus per parą (informacija apie vaistinių preparatų vartojimo nutraukimą šiuo laikotarpiu pateikta 4.8 skyriuje). Po to pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes ir dvigubai koduoto tyrimo laikotarpiu jiems buvo skiriama arba po 200 mg Neparvis, arba po 10 mg enalaprilio du kartus per parą [Neparvis (n = 4 209); enalaprilio (n = 4 233)].

Vidutinis tiriamosios populiacijos amžius buvo 64 metai, o 19 % pacientų buvo 75 metų ar vyresni. Atsitiktinės atrankos metu 70 % pacientų buvo nustatyta II klasės pagal NYHA klasifikaciją būklė, 24 % pacientų nustatyta III klasės, o 0,7 % pacientų – IV klasės pagal NYHA būklė. Vidutinis KSIF rodiklis buvo 29 %, o 963 pacientams (11,4 %) tyrimo pradžioje KSIF buvo >35 %, bet ≤40 %.

Neparvis vartojusiųjų grupėje tyrimo pabaigoje 76 % pacientų vis dar buvo skiriama tikslinė dozė - po 200 mg vaistinio preparato du kartus per parą (vidutinė paros dozė buvo 375 mg). Enalaprilio vartojusiųjų grupėje tyrimo pabaigoje 75 % pacientų vis dar buvo skiriama tikslinė dozė - po 10 mg du kartus per parą (vidutinė paros dozė buvo 18,9 mg).

Nustatyta, kad Neparvis buvo veiksmingesnis nei enalaprilis, vertinant mirtingumo dėl širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) ar hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo (ŠN) rizikos sumažėjimą iki 21,8 % bei lyginant su šiuo rodikliu enalaprilio vartojusiems pacientams (26,5 %). Absoliučios rizikos sumažėjimas buvo 4,7 %, vertinant sudėtinį mirtingumo dėl ŠKL ar hospitalizavimo dėl ŠN rodiklį, 3,1 % vertinant vien mirtingumą nuo ŠKL ir 2,8 % vertinant vien pirmąjį hospitalizavimą dėl ŠN. Santykinės rizikos sumažėjimas buvo 20 %, lyginant su enalaprilio poveikiu (žr. 2 lentelę). Šis poveikis buvo nustatytas anksti ir išliko viso tyrimo laikotarpiu (žr. 1 pav.). Abu minėti sudėtiniai rodikliai prisidėjo prie rizikos sumažėjimo. Staigios mirties atvejai sudarė 45 % mirčių dėl ŠKL atvejų ir jų skaičius sumažėjo 20 % Neparvis vartojusių pacientų grupėje, lyginant su enalaprilio vartojusiųjų grupe (RS 0,80, p = 0,0082). Širdies sistolinis nepakankamumas lėmė 26 % mirčių dėl ŠKL atvejų ir jų skaičius sumažėjo 21 % Neparvis vartojusių pacientų grupėje, lyginant su enalaprilio vartojusiųjų grupe (RS 0,79, p = 0,0338).

Šis rizikos sumažėjimas buvo nuosekliai stebimas visuose pacientų pogrupiuose, sudarytuose pagal lytį, amžių, rasę, geografinį regioną, NYHA (II/III) klasę, išstūmimo frakciją, inkstų nepakankamumą, diabeto ar hipertenzijos anamnezę, ankstesnį gydymą nuo širdies nepakankamumo bei prieširdžių virpėjimą.

Skiriant Neparvis taip pat pagerėjo išgyvenimo rodikliai, t. y., reikšmingai 2,8 % sumažėjo mirtingumas dėl bet kokios priežasties (Neparvis vartojusiems pacientams: 17 %; vartojusiesiems enalaprilio: 19,8 %). Santykinės rizikos sumažėjimas buvo 16 %, lyginant su enalaprilio poveikiu (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. Vaistinių preparatų poveikis, vertinant pagal pagrindinę sudėtinę vertinamąją baigtį, jos sudėtinius rodiklius ir mirtingumą dėl bet kokios priežasties per 27 mėnesių trukmės stebėjimo laikotarpio medianą

	Neparvis N=4 187[#] n (%)	Enalaprilis N=4 212[#] n (%)	Rizikos santykis (95 % PI)	Santyki- nės rizikos sumažė- jimas	p reikšmė ***
Pagrindinė sudėtinė vertinamoji baigtis, sudaryta iš mirtingumo dėl ŠKL ir hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo rodiklių*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20 %	0,0000002
Atskiri pagrindinės sudėtinės vertinamosios baigties rodikliai					
Mirtingumas dėl ŠKL **	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20 %	0,00004
Pirmasis hospitalizavimas dėl širdies nepakankamumo	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21 %	0,00004
Antrinė vertinamoji baigtis					
Mirtingumas dėl bet kokios priežasties	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16 %	0,0005

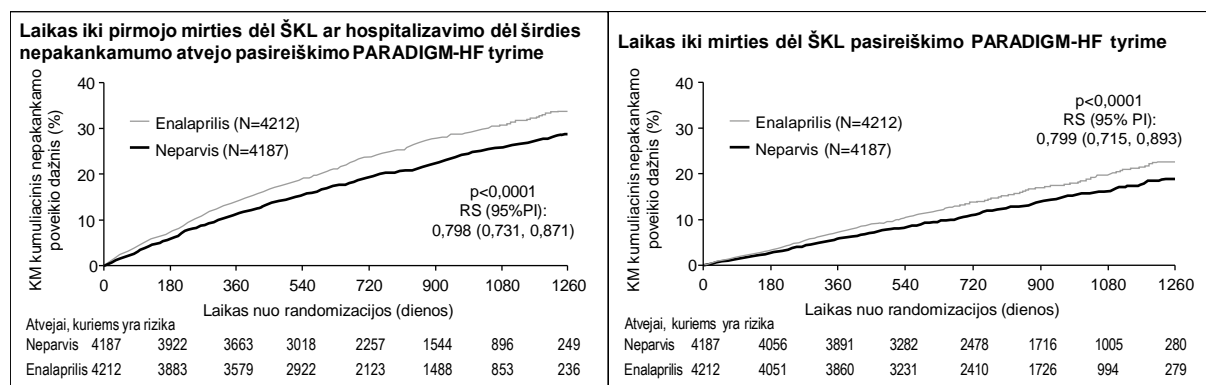
*Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo apibrėžiama kaip laikas iki pirmojo įvykio (mirtingumo dėl ŠKL ar hospitalizavimo dėl ŠN) pasireiškimo.

**Į mirtingumo dėl ŠKL rodiklio analizę buvo įtraukiami visi pacientai, kurie mirė iki duomenų analizės datos, nepriklausomai nuo anksčiau buvusių hospitalizavimo atvejų.

***Vienakrypčio p reikšmė.

[#] Išsamios analizės imtis.

1 pav. Kaplan-Meier kreivės, vaizduojančios pagrindinę sudėtinę vertinamąją baigtį ir mirtingumą dėl ŠKL rodiklį



TITRATION

TITRATION tyrimas buvo 12 savaičių trukmės saugumo savybių ir toleravimo įvertinimo tyrimas, kuriame dalyvavo 538 pacientai, sirgę lėtiniu širdies nepakankamumu (II-IV klasės pagal NYHA klasifikaciją) su sutrikusia sistoline funkcija (kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija $\leq 35\%$). Prieš įtraukiant į tyrimą šie pacientai nevarė AKF inhibitorių ar ARB arba jiems buvo skiriamos įvairios šių vaistinių preparatų dozės. Pacientams buvo skiriama pradinė Neparvis dozė po 50 mg du kartus per parą, kuri buvo didinama iki po 100 mg du kartus per parą, o vėliau iki tikslinės po 200 mg du kartus per parą dozės, pasirenkant arba 3 savaičių trukmės, arba 6 savaičių trukmės dozės didinimo schemą.

Didesnei daliai pacientų, kurie prieš pradėdami tyrimą neįvertino AKF inhibitorių ar ARB arba kuriems buvo skiriamos nedidelės šių preparatų dozės (atitinkančios mažesnę kaip 10 mg enalaprilio paros dozę), buvo pasiekta ir išlaikyta po 200 mg Neparvis dozė tuomet, kai ji buvo didinama per 6 savaites (84,8 %), lyginant su tuo atveju, kai dozė buvo didinama per 3 savaites (73,6 %). Iš viso 76 % pacientų buvo pasiekta ir išlaikyta tikslinė Neparvis dozė po 200 mg du kartus per parą, kai per 12 savaičių trukmės tyrimo laikotarpį nereikėjo mažinti dozės ar laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimo.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Neparvis tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant širdies nepakankamumą (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Neparvis sudėtyje esantis valsartanas yra biologiškai prieinamesnis nei kitų rinkoje esančių tablečių sudėtyje esantis valsartanas; 26 mg, 51 mg ir 103 mg Neparvis sudėtyje esančio valsartano atitinka 40 mg, 80 mg ir 160 mg kitų rinkoje esančių tablečių sudėtyje esančio valsartano.

Absorbcija

Pavartojus per burną, Neparvis suskaidomas į valsartaną ir provaistinį preparatą sakubitrilą. Sakubitrilas vėliau metabolizuojamas į veiklųjį metabolitą LBQ657. Didžiausios šių medžiagų koncentracijos plazmoje susidaro, atitinkamai, po 2 valandų, 1 valandos ir 2 valandų. Apskaičiuota, kad absoliutus per burną paskirto sakubitrilo ir valsartano biologinis prieinamumas yra, atitinkamai daugiau kaip 60 % ir 23 %.

Neparvis skiriamas du kartus per parą, pusiausvyrinės sakubitrilo, LBQ657 ir valsartano koncentracijos nusistovi per tris paras. Nusistovėjus pusiausvyrinėms koncentracijoms, sakubitrilas ir valsartanas reikšmingai nesiakumuliuoja, tuo tarpu LBQ657 akumuliacijos rodiklis yra 1,6 karto. Skiriamas valgio metu, kliniškai reikšmingų sakubitrilo, LBQ657 ir valsartano sisteminių ekspozicijų pokyčių nepastebėta. Neparvis galima vartoti valgio metu ar nevalgus.

Pasiskirstymas

Daug sakubitrilo, LBQ657 ir valsartano susijungia su plazmos baltymais (94-97 %). Remiantis ekspozicijų plazmoje ir smegenų skystyje palyginimu nustatyta, kad tik nedidelis LBQ657 kiekis (0,28 %) prasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą. Vidutinis tariamas valsartano ir sakubitrilo pasiskirstymo tūris buvo, atitinkamai 75 litrai ir 103 litrai.

Biotransformacija

Sakubitrilą karboksilesterazės 1b ir 1c greitai metabolizuoja į LBQ657; tolesnis reikšmingas LBQ657 metabolizmas nevyksta. Valsartano metabolizmas yra nedidelis, kadangi tik maždaug 20 % suvartotos dozės aptinkama metabolitų pavidalu. Plazmoje nustatyta tik nedidelė hidroksilinto valsartano metabolito koncentracija (<10 %).

Kadangi CYP450 fermentų nulemtas sakubitrilo ir valsartano metabolizmas yra nereikšmingas, nesitikima, jog kartu paskyrus CYP450 fermentų aktyvumą keičiančių vaistinių preparatų būtų daroma įtaka sakubitrilo ir valsartano farmakokinetikai.

Eliminacija

Vaistinio preparato skiriamas per burną, 52-68 % sakubitrilo (pirmiausia LBQ657 pavidalu) ir maždaug 13 % valsartano bei jo metabolitų išskiriama su šlapimu; 37-48 % sakubitrilo (pirmiausia LBQ657

pavidalu) ir 86 % valsartano bei jo metabolitų išskiriama su išmatomis.

Sakubitrilo, LBQ657 ir valsartano pašalinimo iš plazmos pusinės eliminacijos laiko ($T_{1/2}$) vidurkiai yra, atitinkamai, maždaug 1,43 valandos, 11,48 valandų ir 9,90 valandų.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Nuo 24 mg sakubitrilo/26 mg valsartano iki 97 mg sakubitrilo/103 mg valsartano Neparvis dozių intervaluose sakubitrilo, LBQ657 ir valsartano farmakokinetikos rodikliai buvo apytiksliai tiesinio pobūdžio.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Vyresnių kaip 65 metų pacientų organizmuose LBQ657 ir valsartano ekspozicijos rodikliai yra, atitinkamai, 42 % ir 30 % didesni nei jaunesnių tiriamųjų asmenų organizmuose.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pastebėta koreliacija tarp inkstų funkcijos ir sisteminės LBQ657 ekspozicijos pacientams, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo ($30 \text{ ml/min./1,73 m}^2 \leq \text{aGFG} < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) ar sunkus ($15 \text{ ml/min./1,73 m}^2 \leq \text{aGFG} < 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) inkstų funkcijos sutrikimas, organizmuose LBQ657 ekspozicija buvo 1,4 karto ir 2,2 karto didesnė, lyginant su ekspozicijos rodikliais tiems pacientams, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas ($60 \text{ ml/min./1,73 m}^2 \leq \text{aGFG} < 90 \text{ ml/min./1,73 m}^2$); pastarieji buvo didžiausia į PARADIGM-HF tyrimą įtrauktų pacientų grupė. Pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, organizmuose valsartano ekspozicija buvo panaši kaip ir pacientams, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas. Tyrimų, kuriuose dalyvautų pacientai, kai jiems atliekamos dializės, neatlikta. Tačiau žinoma, kad daug LBQ657 ir valsartano jungiasi su plazmos baltymais, todėl nesitikima, kad jie būtų efektyviai pašalinami dializės metu.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, sakubitrilo ekspozicijos padidėjo, atitinkamai, 1,5 karto ir 3,4 karto, LBQ657 ekspozicijos padidėjo 1,5 karto ir 1,9 karto, o valsartano ekspozicijos – 1,2 karto ir 2,1 karto, lyginant su šiais rodikliais, nustatytais sveikiems asmenims. Tačiau pacientams, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, laisvojo LBQ657 koncentracijų ekspozicijos padidėjo, atitinkamai, 1,47 karto ir 3,08 karto, o laisvojo valsartano koncentracijų ekspozicijos padidėjo, atitinkamai, 1,09 karto ir 2,20 karto, lyginant su šiais rodikliais, nustatytais sveikiems asmenims. Neparvis poveikis pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, biliarinė cirozė ar cholestazė, neištirtas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Lyties įtaka

Neparvis (sakubitrilo, LBQ657 ir valsartano) farmakokinetikos rodikliai vyrų ir moterų organizmuose yra panašūs.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir poveikio vislumui ikiklinikinių tyrimų (įskaitant su veikliosiomis medžiagomis sakubitrilu ir valsartanu ir (arba) Neparvis atliktus tyrimus) duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Vislumas, reprodukcija ir vystymasis

Neparvis paskyrus organogenezės metu, padažnėjo embrionų ir vaisių žūtis, kai žiurkėms buvo skiriamos $\geq 49 \text{ mg sakubitrilo/51 mg valsartano /kg kūno svorio per parą dozės}$ (atitiko $\leq 0,72$ karto mažesnę dozę nei didžiausia rekomenduojama dozė žmogui [DRDŽ], nustatyta pagal AUC rodiklį), o

triušiams buvo skiriamos $\geq 4,9$ mg sakubitrilo/5,1 mg valsartano /kg kūno svorio per parą dozės (atitiko 2 kartus didesnę ir 0,03 karto mažesnę dozę nei DRDŽ, nustatytą atitinkamai pagal valsartano ir LBQ657 AUC rodiklius). Nustatytas teratogeninis poveikis, kadangi pastebėta nedažnų vaisiaus hidrocefalijos atvejų, kai triušių patelėms buvo skiriamos joms toksišią poveikį sukėlusios dozės (skiriant $\geq 4,9$ mg sakubitrilo/5,1 mg valsartano /kg kūno svorio per parą Neparvis dozę). Triušių vaisiams pastebėta širdies ir kraujagyslių pakitimų (daugiausia kardiomegalija), kai triušių patelėms buvo skiriamos joms toksinio poveikio nesukėlusios dozės (1,46 mg sakubitrilo/1,54 mg valsartano/kg kūno svorio per parą). Triušiams pastebėti nedaug padidėję dviejų vaisių skeleto variantų (pakitusios krūtinkaulio formos, dvinario krūtinkaulio kaulėjimo) pasireiškimai dažniai, kai buvo skiriama 4,9 mg sakubitrilo/5,1 mg valsartano/kg kūno svorio per parą Neparvis dozė. Nepageidaujamas toksinis Neparvis poveikis embrionams ir vaisiams siejamas su angiotenzino receptorių blokuojančiuoju veikimu (žr. 4.6 skyrių).

Sakubitrilo paskyrus organogenezės metu, nustatyta embrionų ir vaisių žūčių bei toksinis poveikis embrionams ir vaisiams (sumažėjęs vaisių kūno svoris ir skeleto apsigimimai), kai triušių patelėms buvo skiriamos tokios vaistinio preparato dozės, kurios joms sukėlė toksišią poveikį (500 mg/kg kūno svorio per parą; 5,7 karto didesnė dozė nei DRDŽ, nustatyta pagal LBQ657 AUC rodiklį). Pastebėtas nedaug uždelstas generalizuotas kaulėjimas, kai buvo skiriamos >50 mg/kg kūno svorio per parą dozės. Šis radinys nevertinamas kaip nepageidaujamas. Sakubitrilo paskyrus žiurkėms, nebuvo pastebėta toksinio poveikio jų embrionams ir vaisiams ar teratogeninio poveikio požymių. Nepageidaujamo poveikio embrionams ir vaisiams nesukeliantis sakubitrilo kiekis (angl. *no-observed adverse effect level* – NOAEL) buvo bent 750 mg/kg kūno svorio per parą žiurkėms ir 200 mg/kg kūno svorio per parą triušiams (2,2 karto didesnis kiekis nei DRDŽ, nustatyta pagal LBQ657 AUC rodiklį).

Su žiurkėmis atliktų poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimų duomenimis, kai sakubitrilo buvo skiriamos didelės iki 750 mg/kg kūno svorio per parą dozės (atitiko 2,2 karto didesnę dozę nei DRDŽ, nustatytą pagal AUC rodiklį), o valsartano buvo skiriamos iki 600 mg/kg kūno svorio per parą dozės (atitiko 0,86 karto mažesnę dozę nei DRDŽ, nustatytą pagal AUC rodiklį), nustatyta, kad Neparvis skiriant organogenezės, gestacijos ir laktacijos metu, gali sutrikdyti jauniklių vystymąsi ir išgyvenimą.

Kiti ikiklinikinių tyrimų duomenys

Neparvis

Neparvis poveikis β -amiloido koncentracijai smegenų skystyje ir galvos smegenų audiniuose buvo tirtas jaunoms (2-4 metų) *cynomolgus* beždžionėms, kurioms dvi savaites buvo skiriama Neparvis (24 mg sakubitrilo/26 mg valsartano /kg kūno svorio per parą). Šio tyrimo duomenimis nustatyta, kad sumažėjo A β klirensas iš *cynomolgus* beždžionių smegenų skysčio, kai nustatyti padidėję A β 1-40, A β 1-42 ir A β 1-38 kiekiai smegenų skystyje; tačiau nenustatyta atitinkamo A β kiekių padidėjimo galvos smegenų audiniuose. A β 1-40 ir A β 1-42 kiekių padidėjimo smegenų skystyje nebuvo pastebėta, atlikus dviejų savaičių trukmės tyrimą su sveikais savanoriais žmonėmis (žr. 5.1 skyrių). Be to, toksinio poveikio tyrimo, kurio metu *cynomolgus* beždžionėms 39 savaites buvo skiriama 146 mg sakubitrilo/154 mg valsartano /kg kūno svorio per parą Neparvis dozė, duomenimis galvos smegenų audiniuose nebuvo nustatyta amiloidinių plokštelių buvimo įrodymų. Tačiau šio tyrimo metu amiloido kiekis nebuvo matuojamas kiekybiškai.

Sakubitrilas

Sakubitrilo paskyrus žiurkių jaunikliams (nuo 7-osios iki 70-osios dienos po atsivedimo), sumažėjo su amžiumi susijusios kaulinio audinio masės vystymasis ir kaulų ilgėjimas. Su suaugusiomis žiurkėmis atlikto tyrimo duomenys parodė tik minimalų grįžtamąjį slopinantį poveikį kaulų mineraliniam tankiui, tačiau nestebėta poveikio jokiems kitiems su kaulų augimu susijusiems rodikliams, o tai rodo, kad suaugusiems pacientams nesitikima reikšmingo sakubitrilo poveikio kauliniam audiniui, vaistinio preparato skiriant įprastomis sąlygomis. Tačiau negalima atmesti nedidelio grįžtamojo sakubitrilo poveikio suaugusiems ankstyvajai kaulų lūžių gijimo fazei.

Valsartanas

Žiurkių jaunikliams paskyrus valsartano (nuo 7-osios iki 70-osios dienos po atsivedimo), net ir tokios mažos dozės, kaip 1 mg/kg kūno svorio per parą dozė, sukėlė nuolatinius negrįžtamus inkstų pokyčius, kurie pasireiškė kaip tubulinė nefropatija (kartais lydima inkstų kanalėlių epitelio nekrozės) ir dubens išsiplėtimas. Šie inkstų pokyčiai atspindi tikėtiną pernelyg stiprų farmakologinį angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių ir angiotenzino II 1 tipo receptorių blokatorių poveikį; minėtas poveikis stebimas tuomet, jei žiurkėms vaistinio preparato skiriama pirmąsias 13 gyvenimo dienų. Šis laikotarpis atitinka 36 žmonių nėštumo savaites ir retkarčiais žmonėms gali prasitęsti iki 44 savaičių nuo pastojimo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Nedaug pakeista hidroksipropilceliuliozė
A tipo krosponidonas
Magnio stearatas
Talkas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Tabletės plėvelė

Neparvis 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės

Hipromeliozė, 2910 tipo pakaitalas (3 mPa·s)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 4000
Talkas
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)

Neparvis 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės

Hipromeliozė, 2910 tipo pakaitalas (3 mPa·s)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 4000
Talkas
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

Neparvis 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės

Hipromeliozė, 2910 tipo pakaitalas (3 mPa·s)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 4000
Talkas
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių temperatūrinių laikymo sąlygų nereikia. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PVDC/Aliuminio lizdinės plokštelės. Vienoje lizdinėje plokštelėje yra arba 10 arba 14 plėvele dengtų tablečių.

Neparvis 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės

Pakuotės dydis: 14, 20, 28 arba 56 plėvele dengtos tabletės ir daugiadozės pakuotės po 196 (7x28) plėvele dengtas tabletes.

Neparvis 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės

Pakuočių dydžiai: 14, 20, 28 arba 56 plėvele dengtos tabletės ir daugiadozės pakuotės po 168 (3x56) arba 196 (7x28) plėvele dengtas tabletes.

Neparvis 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės

Pakuočių dydžiai: 14, 20, 28 arba 56 plėvele dengtos tabletės ir daugiadozės pakuotės po 168 (3x56) arba 196 (7x28) plėvele dengtas tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Neparvis 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės

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

Neparvis 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės

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

Neparvis 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/16/1103/005-007

EU/1/16/1103/014-016

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

2016 m. gegužės 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Registracijos pažymėjimo galiojimo sąlygos	Terminas																																				
Registruotojas turi užtikrinti, kad jo gaminamuose vaistiniuose preparatuose esančių vaistinių medžiagų gamybos procesai būtų peržiūrėti dėl galimos N-nitrozaminų susidarymo rizikos ir, jei būtina, būtų pakeisti, kad būtų kuo labiau sumažinta šių vaistų užteršimo nitrozaminais rizika.	Per 2 mėnesius nuo Komisijos sprendimo paskelbimo.																																				
Registruotojas turi užtikrinti, kad toms partijoms vaistinių medžiagų, iš kurių gaminami jų vaistiniai preparatai, būtų taikoma atitinkama visų N-nitrozaminų kontrolės strategija.	Komisijai priimant sprendimą.																																				
<p>Registruotojas turi nustatyti toliau nurodytas vaistinių medžiagų specifikacijas dėl N-nitrozodimetilamino (NDMA) ir N-nitrozodietilamino (NDEA).</p> <p>1) Toliau nurodytos NDMA ir NDEA ribos turėtų būti taikomos visą 2 metų trukmės pereinamąjį laikotarpį.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Vaistinė medžiaga*</th> <th>Didžiausia paros dozė (mg)</th> <th>NDEA Riba (ng per parą)</th> <th>NDEA Riba (ppm veiklojoje medžiagoje)</th> <th>NDMA Riba (ng per parą)</th> <th>NDMA Riba (ppm veiklojoje medžiagoje)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valsartanas</td> <td>320</td> <td>26,5</td> <td>0,082</td> <td>96,0</td> <td>0,300</td> </tr> <tr> <td>Losartanas</td> <td>150</td> <td>26,5</td> <td>0,177</td> <td>96,0</td> <td>0,640</td> </tr> <tr> <td>Olmesartanas</td> <td>40</td> <td>26,5</td> <td>0,663</td> <td>96,0</td> <td>2,400</td> </tr> <tr> <td>Irbesartanas</td> <td>300</td> <td>26,5</td> <td>0,088</td> <td>96,0</td> <td>0,320</td> </tr> <tr> <td>Kandesartanas</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Šios ribos netaikytinos toms partijoms, kuriose tuo pat metu nustatyta daugiau nei vienas iš pirmiau nurodytų N-nitrozaminų; tokios partijos turėtų būti atvestos.</p> <p>2) Pasibaigus pereinamajam 2 metų laikotarpiui, NDMA ir NDEA turėtų būti taikoma didžiausios 0,03 ppm dozės riba.</p>	Vaistinė medžiaga*	Didžiausia paros dozė (mg)	NDEA Riba (ng per parą)	NDEA Riba (ppm veiklojoje medžiagoje)	NDMA Riba (ng per parą)	NDMA Riba (ppm veiklojoje medžiagoje)	Valsartanas	320	26,5	0,082	96,0	0,300	Losartanas	150	26,5	0,177	96,0	0,640	Olmesartanas	40	26,5	0,663	96,0	2,400	Irbesartanas	300	26,5	0,088	96,0	0,320	Kandesartanas	32	26,5	0,820	96,0	3,000	<p>Komisijai priimant sprendimą.</p> <p>Per 2 mėnesius nuo Komisijos sprendimo paskelbimo.</p>
Vaistinė medžiaga*	Didžiausia paros dozė (mg)	NDEA Riba (ng per parą)	NDEA Riba (ppm veiklojoje medžiagoje)	NDMA Riba (ng per parą)	NDMA Riba (ppm veiklojoje medžiagoje)																																
Valsartanas	320	26,5	0,082	96,0	0,300																																
Losartanas	150	26,5	0,177	96,0	0,640																																
Olmesartanas	40	26,5	0,663	96,0	2,400																																
Irbesartanas	300	26,5	0,088	96,0	0,320																																
Kandesartanas	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ VIENADOZEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Neparvis 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 24 mg/26 mg tabletėje yra 24,3 mg sakubitrilo ir 25,7 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos kompleksu pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

14 plėvele dengtų tablečių
20 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1103/001	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1103/008	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1103/009	20 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1103/010	56 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Neparvis 24 mg/26 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (IŠKAITANT MĒLYNAJĄ DĖŽUTĘ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Neparvis 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 24 mg/26 mg tabletėje yra 24,3 mg sakubitrilo ir 25,7 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos kompleksu pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Daugiadozė pakuotė: 196 (7 pakuotės po 28) plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1103/017 196 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Neparvis 24 mg/26 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (BE MĒLYNOSIOS DĖŽUTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Neparvis 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 24 mg/26 mg tabletėje yra 24,3 mg sakubitrilo ir 25,7 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos kompleksu pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinė daugiadozės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1103/017 196 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Neparvis 24 mg/26 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Neparvis 24 mg/26 mg tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ VIENADOZEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Neparvis 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 49 mg/51 mg tabletėje yra 48,6 mg sakubitrilo ir 51,4 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos kompleksu pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

14 plėvele dengtų tablečių
20 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1103/002	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1103/003	56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1103/011	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1103/012	20 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Neparvis 49 mg/51 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (IŠKAITANT MĒLYNAJĄ DĖŽUTĘ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Neparvis 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 49 mg/51 mg tabletėje yra 48,6 mg sakubitrilo ir 51,4 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos kompleksu pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Daugiadozė pakuotė: 168 (3 pakuotės po 56) plėvele dengtos tabletės

Daugiadozė pakuotė: 196 (7 pakuotės po 28) plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1103/004	168 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1103/013	196 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Neparvis 49 mg/51 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (BE MĖLYNOSIOS DĖŽUTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Neparvis 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 49 mg/51 mg tabletėje yra 48,6 mg sakubitrilo ir 51,4 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos kompleksu pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinė daugiadozės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.
56 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinė daugiadozės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1103/004	168 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1103/013	196 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Neparvis 49 mg/51 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Neparvis 49 mg/51 mg tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ VIENADOZEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Neparvis 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 97 mg/103 mg tabletėje yra 97,2 mg sakubitrilo ir 102,8 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos kompleksu pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

14 film-coated tablets

20 film-coated tablets

28 plėvele dengtos tabletės

56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1103/004	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1103/005	56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1103/014	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1103/015	20 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Neparvis 97 mg/103 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (IŠKAITANT MĒLYNAJĄ DĖŽUTĘ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Neparvis 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 97 mg/103 mg tabletėje yra 97,2 mg sakubitrilo ir 102,8 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos kompleksu pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Daugiadozė pakuotė: 168 (3 pakuotės po 56) plėvele dengtos tabletės

Daugiadozė pakuotė: 196 (7 pakuotės po 28) plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1103/007	168 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1103/016	196 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Neparvis 97 mg/103 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ DĖŽUTĖ DAUGIADOZEI PAKUOTEI (BE MĖLYNOSIOS DĖŽUTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Neparvis 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 97 mg/103 mg tabletėje yra 97,2 mg sakubitrilo ir 102,8 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos kompleksu pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinė daugiadozės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.
56 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinė daugiadozės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTĖBIMOJE IR NEPAŠIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepašėbimoje ir nepašiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1103/007	168 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1103/016	196 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Neparvis 97 mg/103 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Neparvis 97 mg/103 mg tabletės
sacubitrilum/valsartanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Neparvis 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės
Neparvis 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės
Neparvis 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės
sakubitrilas/valsartanas (*sacubitrilum/valsartanum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Neparvis ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Neparvis
3. Kaip vartoti Neparvis
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Neparvis
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Neparvis ir kam jis vartojamas

Neparvis yra vaistas, vadinamas angiotenzino receptoriaus neprilizino inhibitoriumi. Jis suskyla į dvi veikliąsias medžiagas, sakubitrilą ir valsartaną.

Neparvis vartojamas ilgai trunkančiu širdies nepakankamumu sergantiems suaugusiems gydyti.

Ilgai trunkantis širdies nepakankamumas pasireiškia, kai širdis nusilpsta ir negali išstumti pakankamai kraujo į plaučius ir kitas kūno sritis. Dažniausi širdies nepakankamumo simptomai yra dusulys, silpnumas, nuovargis ir kulkšnių patinimas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Neparvis

Neparvis vartoti negalima:

- jeigu yra alergija sakubitrilui, valsartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu manote, kad galite būti alergiški bet kuriai sudėtinei šio vaisto sudedamajai daliai, kreipkitės į gydytoją prieš pradėdami vartoti Neparvis;
- jeigu vartojate kitokio tipo vaistų, vadinamų angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais (pavyzdžiui, enalaprilio, lizinoprilio ar ramiprilio). AKF inhibitoriai vartojami padidėjusiam kraujospūdžiui ar širdies nepakankamumui gydyti. Jeigu vartojote AKF inhibitoriaus, palaukite bent 36 valandas po paskutiniosios šio vaisto dozės suvartojimo prieš pradėdami vartoti Neparvis (žr. skyrelį „Kiti vaistai ir Neparvis“);

- jeigu Jums arba Jūsų giminaičiui kada nors anksčiau vartojant AKF inhibitorių ar angiotenzino receptorių blokatorių (ARB) (pavyzdžiui, valsartano, telmisartano ar irbesartano) buvo pasireiškusi reakcija, vadinama angioneurozine edema (kuriai būdingas veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas, pasunkėjęs kvėpavimas);
- jeigu sergate cukriniu diabetu arba jeigu Jums yra sutrikusi inkstų funkcija ir Jūs gydomi kraujospūdį mažinančiu vaistu, kurio sudėtyje yra aliskireno (žr. skyrelį „Kiti vaistai ir Neparvis“);
- jeigu sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu ilgiau kaip 3 mėnesius esate nėščia (šio vaisto taip pat geriau vengti vartoti ir ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu, žr. skyrelį „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

Jeigu bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų Jums tinka, nevertokite Neparvis ir kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Neparvis:

- jeigu vartojate angiotenzino receptorių blokatorių (ARB) arba aliskireno (žr. skyrelį „Neparvis vartoti negalima“);
- jeigu Jums kada nors anksčiau buvo pasireiškusi angioneurozinė edema (žr. skyrelį „Neparvis vartoti negalima“ ir 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- jeigu Jums yra sumažėjęs kraujospūdis arba vartojate bet kokių kitų kraujospūdį mažinančių vaistų (pavyzdžiui, šlapimą varančių diuretikų), arba Jus vargina vėmimas ar viduriavimas, ypač tuomet, jeigu Jūs esate 65 metų ar vyresni, arba jeigu Jūs sergate inkstų liga ir Jums yra sumažėjęs kraujospūdis;
- jeigu Jums yra sunki inkstų liga;
- jeigu Jums nustatyta dehidracija (skysčių trūkumas organizme);
- jeigu Jūsų inkstų kraujagyslė yra susiaurėjusi;
- jeigu sergate kepenų liga.

Gydymosi Neparvis metu gydytojas gali reguliariai tirti kalio kiekį Jūsų kraujyje.

Jeigu bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Neparvis apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Vaikams ir paaugliams

Šis vaistas nėra skirtas vartoti vaikams (jaunesniems kaip 18 metų). Taip yra dėl to, kad vaisto poveikis šios amžiaus grupės pacientams neištirtas.

Kiti vaistai ir Neparvis

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Gali reikėti keisti Jūsų vartojamą vaisto dozę, imtis kitų atsargumo priemonių arba net nutraukti vieno iš vaistų vartojimą. Tai ypač svarbu, jeigu vartojate toliau išvardytų vaistų:

- AKF inhibitorių. Neparvis kartu su AKF inhibitoriais vartoti negalima. Jeigu vartojote AKF inhibitoriaus, palaukite bent 36 valandas po paskutiniosios šio vaisto dozės suvartojimo prieš pradėdami vartoti Neparvis (žr. skyrelį „Neparvis vartoti negalima“). Jeigu nustojote vartoti Neparvis, palaukite bent 36 valandas po paskutiniosios Neparvis dozės suvartojimo prieš pradėdami vartoti AKF inhibitoriaus;
- kitų širdies nepakankamumui gydyti ar kraujospūdžiui mažinti skirtų vaistų, pavyzdžiui, angiotenzino receptorių blokatorių ar aliskireno (žr. skyrelį „Neparvis vartoti negalima“);
- kai kurių statiniais vadinamų vaistų, kurie vartojami padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti (pavyzdžiui, atorvastatino);
- sildenafilio, erekcijos sutrikimui ar plaučių hipertenzijai gydyti vartojamo vaisto;
- vaistų, kurie didina kalio kiekį kraujyje. Tokiems vaistams priklauso kalio papildai, druskos pakaitalai, kurių sudėtyje yra kalio, kalį organizme sulaikantys vaistai ir heparinas;

- skausmą malšinančių vaistų, kurie vadinami nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) arba selektyviaisiais ciklooksigenazės-2 (Cox-2) inhibitoriais. Jeigu vartojate vieno iš šių vaistų, skirdamas Jums gydymą ar koreguodamas vaisto dozę gydytojas gali paskirti atlikti Jūsų inkstų funkcijos tyrimus (žr. skyrelį „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“);
- ličio preparatų, tam tikro tipo psichikos sutrikimams gydyti vartojamų vaistų;
- furozemido, kuris priklauso diuretikais vadinamų vaistų grupei ir kuris vartojamas išskiriamo šlapimo kiekiui didinti;
- nitroglicerino, krūtinės anginai gydyti vartojamo vaisto;
- tam tikro tipo (rifamicino grupės) antibiotikų, ciklosporino (vartojamo siekiant apsaugoti nuo persodintų organų atmetimo) ar priešvirusinių vaistų, pvz., ritonaviro (vartojamo ŽIV infekcijai ar AIDS gydyti);
- metformino, cukriniam diabetui gydyti vartojamo vaisto.

Jeigu bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Neparvis apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Privalote pasakyti gydytojui, jeigu manote, kad esate nėščia arba galite pastoti. Paprastai gydytojas patars Jums nutraukti šio vaisto vartojimą prieš pastojant arba iškart po to, kai sužinosite, jog esate nėščia. Taip pat gydytojas patars vietoje Neparvis vartoti kito vaisto. Neparvis nerekomenduojama vartoti ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu, o jo draudžiama vartoti, jeigu esate nėščia ilgiau kaip 3 mėnesius, kadangi vaistas gali sukelti labai žalingą poveikį Jūsų kūdikiui, jeigu jo vartosite po trečiojo nėštumo mėnesio.

Žindymas

Neparvis žindančioms motinoms vartoti nerekomenduojama. Jeigu žindote kūdikį arba planuojate pradėti jį žindyti, apie tai pasakykite gydytojui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Prieš pradėdami vairuoti transporto priemones, valdyti įrenginius ar mechanizmus arba užsiimdami kita veikla, kuri reikalauja susikaupimo, įsitikinkite, kad žinote, kaip Neparvis Jus veikia. Jeigu vartodami šio vaisto jaučiate svaigulį ar didelį nuovargį, nevairuokite transporto priemonių ar dviračio bei nevaldykite kokių nors įrengimų ar mechanizmų.

3. Kaip vartoti Neparvis

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Paprastai gydymą pradėsite vartodami po 24 mg/26 mg arba 49 mg/51 mg dozę du kartus per parą (vieną tabletę vartosite ryte, o kitą – vakare). Gydytojas nuspręs, kokią tiksliai pradinę dozę Jums paskirti, remdamasis Jūsų anksčiau vartotais vaistais. Vėliau gydytojas koreguos Jūsų vartojamą vaisto dozę, priklausomai nuo Jūsų organizmo atsako į gydymą, kol nustatys geriausiai Jums tinkančią dozę.

Įprastai rekomenduojama tikslinė šio vaisto dozė yra po 97 mg/103 mg du kartus per parą (vieną tabletę vartojant ryte, o kitą – vakare).

Neparvis vartojantiems pacientams gali sumažėti kraujospūdis (pasireikšti svaigulys, galvos sukimasis), padidėti kalio kiekis kraujyje (tai nustatoma gydytojui paskyrus atlikti Jūsų kraujo tyrimą) arba sutrikti inkstų funkcija. Jeigu taip atsitiktų, gydytojas gali sumažinti bet kurių kitų Jūsų kartu vartojamų vaistų dozę, laikinai sumažinti Jūsų vartojamą Neparvis dozę arba visiškai nutraukti gydymą Neparvis.

Nurykite tabletes užgerdami stikline vandens. Neparvis galima vartoti valgio metu ar nevalgus.

Ką daryti pavartojus per didelę Neparvis dozę?

Jeigu netyčia pavartojote per didelę Neparvis dozę arba jeigu kas nors kitas atsitiktinai išgėrė Jūsų vaisto, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jeigu Jums pasireiškia stiprus svaigulys ir (arba) alpimas, kaip galėdami greičiau apie tai pasakykite gydytojui ir atsigulkite.

Pamiršus pavartoti Neparvis

Vaisto rekomenduojama vartoti kasdien tuo pačiu metu. Tačiau jeigu pamiršote išgerti vaisto dozę, tiesiog vartokite kitą dozę įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Neparvis

Nustojus vartoti Neparvis, Jūsų būklė gali pablogėti. Nenutraukite vaisto vartojimo, nebent tai padaryti nurodys gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutinio poveikio reiškiniai gali būti sunkūs.

- Nutraukite Neparvis vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pastebėsite bet kokį veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimą, dėl kurio gali pasunkėti kvėpavimas ar rijimas. Tai gali būti angioneurozinės edemos požymiai (nedažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių).

Kiti galimi šalutinio poveikio reiškiniai

Jeigu bet kuris iš toliau išvardytų šalutinio poveikio reiškinų tampa sunkiu, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- sumažėjęs kraujospūdis (svaigulys, galvos sukimasis);
- padidėjęs kalio kiekis kraujyje (nustatomas atlikus kraujo tyrimą);
- sutrikusi inkstų funkcija (inkstų nepakankamumas).

Dažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- kosulys;
- svaigulys;
- viduriavimas;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (nustatomas atlikus kraujo tyrimą);
- nuovargis;
- (ūminis) inkstų nepakankamumas (sunkus inkstų funkcijos sutrikimas);
- sumažėjęs kalio kiekis kraujyje (nustatomas atlikus kraujo tyrimą);
- galvos skausmas;
- apalpimas;
- silpnumas;
- šleikštulys (pykinimas);
- sumažėjęs kraujospūdis (svaigulys, galvos sukimasis) stojantis iš sėdimos ar gulimos padėties;
- skrandžio uždegimas (pilvo skausmas, pykinimas);
- sukimosi pojūtis;
- sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje (nustatomas atlikus kraujo tyrimą).

Nedažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- alerginė reakcija su bėrimu ir niežuliu;
- svaigulys stojantis iš sėdimos padėties.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Neparvis

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių temperatūrinių laikymo sąlygų nereikia.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Nevartokite jokios Neparvis pakuotės, jeigu ji pažeista ar yra sugadinimo požymių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Neparvis sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra sakubitrilas ir valsartanas.
 - Kiekvienoje 24 mg/26 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 24,3 mg sakubitrilo ir 25,7 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).
 - Kiekvienoje 49 mg/51 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 48,6 mg sakubitrilo ir 51,4 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).
 - Kiekvienoje 97 mg/103 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 97,2 mg sakubitrilo ir 102,8 mg valsartano (sakubitrilo valsartano natrio druskos komplekso pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos: tabletės šerdyje yra mikrokristalinė celiuliozė, nedaug pakeista hidroksipropilceliuliozė, kros повідonas, magnio stearatas, talkas ir bevandenis koloidinis silicio dioksidas.
- 24 mg/26 mg ir 97 mg/103 mg stiprumo tablečių plėvelių sudėtyje yra hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis 4000, talkas, raudonasis geležies oksidas (E172) ir juodasis geležies oksidas (E172).
- 49 mg/51 mg stiprumo tabletės plėvelės sudėtyje yra hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis 4000, talkas, raudonasis geležies oksidas (E172) ir geltonasis geležies oksidas (E172).

Neparvis išvaizda ir kiekis pakuotėje

Neparvis 24 mg/26 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai violetinės spalvos, ovalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje pusėje – „LZ“. Apytiksliai tabletės matmenys yra 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai geltonos spalvos, ovalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje pusėje – „L1“. Apytiksliai tabletės matmenys yra 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai rožinės spalvos, ovalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „NVR“, o kitoje pusėje – „L11“. Apytiksliai tabletės matmenys yra 15,1 mm x 6,0 mm.

Tabletės tiekiamos supakuotos PVC/PVDC/Aluminio lizdinėse plokštelėse pakuotėse po 14, 20, 28 arba po 56 tabletes ir daugiadozėse pakuotėse po 196 tabletes (7 pakuotės po 28 tabletes). Taip pat tiekiamos 49 mg/51 mg ir 97 mg/103 mg tabletės daugiadozėse pakuotėse po 168 tabletes (3 pakuotės po 56 tabletes).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>