

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Neparvis 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes
Neparvis 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes
Neparvis 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Neparvis 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 24,3 mg sakubitrila (*sacubitrilum*) un 25,7 mg valsartāna (*valsartanum*) (sakubitrila un valsartāna nātrija sāls kompleksa formā).

Neparvis 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 48,6 mg sakubitrila (*sacubitrilum*) un 51,4 mg valsartāna (*valsartanum*) (sakubitrila un valsartāna nātrija sāls kompleksa formā).

Neparvis 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 97,2 mg sakubitrila (*sacubitrilum*) un 102,8 mg valsartāna (*valsartanum*) (sakubitrila un valsartāna nātrija sāls kompleksa formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Neparvis 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes

Violeti baltas ovālas formas abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar slīpi nošķeltām malām un bez dalījuma līnijas. Tablešu vienā pusē uzdruka “NVR”, otrā pusē uzdruka “LZ”. Aptuvenais tabletes lielums: 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes

Gaiši dzeltenas ovālas formas abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar slīpi nošķeltām malām un bez dalījuma līnijas. Tablešu vienā pusē uzdruka “NVR”, otrā pusē uzdruka “L1”. Aptuvenais tabletes lielums: 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes

Gaiši sārtas ovālas formas abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar slīpi nošķeltām malām un bez dalījuma līnijas. Tablešu vienā pusē uzdruka “NVR”, otrā pusē uzdruka “L11”. Aptuvenais tabletes lielums: 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Neparvis ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem pacientiem simptomātiskas hroniskas sirds mazspējas ar samazinātu izviedes frakciju ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Neparvis ieteicamā sākumdeva ir viena 49 mg/51 mg tablete divas reizes dienā, izņemot gadījumus, kas aprakstīti zemāk. Pēc 2-4 ārstēšanas nedēļām, atkarībā no tā, kā to panes pacients, devu var dubultot līdz tiek sasniegta mērķdeva viena 97 mg/ 103 mg tablete divas reizes dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja pacients slikti panes Neparvis (sistoliskais asinsspiediens (SAS) ≤ 95 mmHg, viņam rodas simptomātiska hipotensija, hiperkaliēmija, nieru darbības traucējumi), ieteicams pielāgot vienlaicīgi lietojamo zāļu devas, īslaicīgi samazināt Neparvis devu vai partraukt tā lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

PARADIGM-HF pētījumā Neparvis tika lietots kopā ar citām zālēm sirds mazspējas ārstēšanai, AKE inhibitoru vai citu angiotenzīna II receptoru blokatoru (ARB) vietā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pieredze par lietošanu pacientiem, kuri nelieto AKE inhibitorus vai ARB vai lieto šīs zāles mazās devās, ir ierobežota, tāpēc šiem pacientiem ieteicamā Neparvis sākumdeva ir 24 mg/26 mg divas reizes dienā un lēna devu titrēšana (dubultojot ik pēc 3-4 nedēļām) (skatīt 5.1. apakšpunktu „Pētījums TITRATION”).

Terapiju nedrīkst uzsākt pacientiem ar kālija līmeni serumā $>5,4$ mmol/l vai ar SAS <100 mmHg (skatīt 4.4 apakšpunktu). Pacientiem ar SAS ≥ 100 līdz 110 mmHg jāapsver sākumdeva 24 mg/ 26 mg divas reizes dienā.

Neparvis nedrīkst lietot vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem vai ARB. Tā kā vienlaicīgi lietojot Neparvis un AKE inhibitoru ir iespējams angioedēmas risks, tas jāsāk lietot ne agrāk kā 36 stundas pēc AKE inhibitora lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Valsartāns, kas ir Neparvis sastāvā, ir vairāk biopieejams, nekā citu pieejamo tablešu veidos esošais valsartāns (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ja deva ir izlaista, nākamā deva pacientam jālieto paredzētajā laikā.

Īpašas populācijas

Gados vecāku pacientu populācija

Gados vecākam pacientam devai jāatbilst nieru darbības līmenim.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGFĀ) 60–90 ml/min/1,73 m²) deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 30-60 ml/min/1,73 m²) jāapsver sākumdeva 24 mg/ 26 mg divas reizes dienā. Tā kā klīniskā pieredze par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ <30 ml/min/1,73 m²) ir ļoti ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu), Neparvis jālieto piesardzīgi, un ieteicamā sākumdeva ir 24 mg/26 mg divas reizes dienā. Pieredze par pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā nav pieejama, un Neparvis lietošana nav ieteicama.

Aknu darbības traucējumi

Lietojot Neparvis pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), tā deva nav jāpielāgo. Klīniskā pieredze ar pacientiem, kuriem ir vidēji smagi aknu darbības traucējumi (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai ar ASAT/ ALAT rādītājiem, kas vairāk nekā divas reizes pārsniedz augšējo normas robežu ir ierobežota. Šiem pacientiem Neparvis jālieto piesardzīgi un ieteicamā sākumdeva ir 24 mg/26 mg divas reizes dienā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Neparvis ir kontrindicēts pacientiem, kam ir smagi aknu darbības traucējumi, biliāra ciroze vai holestāze (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Neparvis drošs un efektīvs, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Neparvis var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu). Neparvis tabletes jānorij, uzderot glāzi ūdens.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Lietošana vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Neparvis nedrīkst lietot, kamēr nav pagājušas 36 stundas pēc AKE inhibitoru lietošanas pārtraukšanas.
- Diagnostiskā angioedēma anamnēzē, kas saistīta ar AKE inhibitoru vai ARB terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Iedzimta vai idiopātiska angioedēma (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Vienlaicīga aliskirēnu saturošu zāļu lietošana pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (aGFĀ <60 ml/min/1,73 m²; skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi, biliāra ciroze vai holestāze (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Otrais vai trešais grūtniecība trimestris (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Divkārsa renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas jeb RAAS blokāde

- Palielinātā angioedēmas riska dēļ Neparvis un AKE inhibitoru kombinācija ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Neparvis lietošanu nedrīkst sākt, kamēr nav pagājušas 36 stundas pēc pēdējās AKE inhibitora devas lietošanas. Ja ir pārtraukta ārstēšana ar Neparvis, AKE inhibitora lietošanu nedrīkst sākt, kamēr nav pagājušas 36 stundas pēc pēdējās Neparvis devas lietošanas (skatīt 4.2., 4.3. un 4.5. apakšpunktu).
- Neparvis un tiešo renīna inhibitoru, piemēram, aliskirēna, kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu). Neparvis un aliskirēnu saturošu zāļu kombinācija pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (aGFĀ <60 ml/min/1,73 m²) ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).
- Neparvis satur valsartānu, tāpēc to nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām ARB saturošām zālēm (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Hipotensija

Terapiju drīkst sākt tikai pēc tam, kad SAS ir ≥ 100 mmHg. Pacienti ar SAS <100 mmHg netika pētīti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos ar Neparvis ārstētajiem pacientiem ir novēroti simptomātiskas hipotensijas gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktā), īpaši 65 gadus veciem un vecākiem

pacienti, pacientiem ar nieru slimību un pacientiem ar zemu SAS (<112 mmHg). Sākot terapiju vai tītrējot Neparvis devu, regulāri jākontrolē asinsspiediens. Ja rodas hipotensija, ieteicams uz laiku samazināt Neparvis devu vai pārtraukt tā lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja rodas hipotensija, jāapsver nepieciešamība pielāgot diurētisko līdzekļu un vienlaicīgi lietoto antihipertensīvo līdzekļu devas, kā arī novērst citus hipotensijas iemeslus, piemēram, hipovolēmiju. Simptomātiska hipotensija vairāk ir iespējama pacientiem ar intravaskulāra cirkulējošā šķidruma tilpuma samazināšanos, piemēram, pēc ārstēšanas ar diurētiskajiem līdzekļiem, diētas ar ierobežotu sāls daudzumu, caurejas vai vemšanas. Pirms sākt ārstēšanu ar Neparvis, jānovērs sāļu un/vai šķidruma deficīts, tomēr, pirms veikt šādas korektīvas darbības, to sniegtais ieguvums rūpīgi jāsalīdzina ar tilpuma pārslodzes radīto risku.

Nieru darbības traucējumi

Sirds mazspējas slimnieku izmeklējumos vienmēr iekļauta nieru darbības novērtēšana. Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir lielāks hipotensijas risks (skatīt 4.2. apakšpunktu). Klīniskā pieredze par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ <30 ml/min/1,73 m²) ir ļoti ierobežota, un šiem pacientiem ir lielāks hipotensijas risks (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pieredze par pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā nav pieejama, un Neparvis lietošana nav ieteicama.

Nieru darbības pavājināšanās

Neparvis lietošana var būt saistīta ar nieru darbības samazināšanos. Risku vēl palielina dehidratācija vai vienlaicīga nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kam attīstās klīniski nozīmīga nieru darbības samazināšanās, jāapsver nepieciešamība pakāpeniski samazināt devu.

Hiperkaliēmija

Terapiju nedrīkst uzsākt, ja kālija līmenis serumā ir >5,4 mmol/l. Neparvis lietošana var būt saistīta ar lielāku hiperkaliēmijas risku, lai gan iespējama arī hipokaliēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā, īpaši pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, nieru darbības traucējumiem, cukura diabētu vai hipoaldosteronismu, kā arī tad, ja pacienta uzturs satur daudz kālija vai ja pacients lieto minerālkortikoīdu antagonistus (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja pacientam rodas klīniski nozīmīga hiperkaliēmija, ieteicams pielāgot vienlaicīgi lietoto zāļu devu vai uz laiku samazināt devu vai pārtraukt lietošanu. Ja kālija līmenis serumā ir >5,4 mmol/l, jāapsver lietošanas pārtraukšana.

Angioedēma

Ar Neparvis ārstētajiem pacientiem ir novērota angioedēma. Ja rodas angioedēma, nekavējoties jāpārtrauc Neparvis lietošana un jānodrošina piemērota terapija un kontrole, līdz pilnībā un stabili izzūd visas attiecīgās pazīmes un simptomi. Turpmāk to lietot nedrīkst. Apstiprinātas angioedēmas gadījumos, kad bijusi skarta tikai seja un lūpas, tā parasti ir izzudusi bez ārstēšanas, tomēr simptomu atvieglošanai ir bijis lietderīgi lietot prethistamīna līdzekļus.

Ar balsenes tūska saistīta angioedēma var būt letāla. Ja tūska ir skārusi mēli, rīkli vai balseni un var izraisīt elpceļu aizsprostošanos, nekavējoties jāsāk piemērota terapija, piemēram, ievadot 0,3–0,5 ml 1 mg/1 ml adrenalīna šķīdumu, un/vai pasākumi elpceļu caurlaidības nodrošināšanai.

Pacienti, kam anamnēzē ir angioedēma, nav pētīti. Tā kā šādiem pacientiem var būt lielāks angioedēmas risks, Neparvis jālieto piesardzīgi. Neparvis ir kontrindicēts pacientiem, kam anamnēzē ir angioedēma, kas saistīta ar AKE inhibitoru vai ARB lietošanu vai ar iedzimtu vai idiopātisku angioedēmu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Melnādainiem pacientiem uzņēmība pret angioedēmu var būt lielāka (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru artēriju stenozi

Neparvis pacientiem ar unilaterālu vai bilaterālu nieru artēriju stenozi var paaugstināt urīnvielas līmeni asinīs un kreatinīna līmeni serumā. Pacientiem ar nieru artēriju stenozi jāievēro piesardzība, turklāt ir ieteicams kontrolēt viņu nieru funkciju.

Pacienti ar IV pakāpes sirds mazspēju atbilstoši NYHA funkcionālajai klasifikācijai

Jāievēro piesardzība, sākot Neparvis lietošanu pacientiem ar IV pakāpes sirds mazspēju atbilstoši NYHA funkcionālajai klasifikācijai, jo klīniskā pieredze šajā populācijā ir maza.

B tipa natriurētiskais peptīds (BNP)

BNP nav piemērots sirds mazspējas biomarķieris ar Neparvis ārstētiem pacientiem, jo tas ir neprilizīna substrāts (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Klīniskā pieredze ar pacientiem, kuriem ir vidēji smagi aknu bojājumi (B pakāpe pēc *Child-Plug* klasifikācijas) vai ar ASAT/ ALAT rādītājiem, kas vairāk nekā divas reizes pārsniedz augšējo normas robežu ir ierobežota. Šiem pacientiem iedarbība var būt palielināta un drošums nav pierādīts. Šiem pacientiem to lietojot jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Neparvis ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, biliāru cirozi vai holestāzi (C pakāpe pēc *Child-Plug* klasifikācijas) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība, kuras dēļ Neparvis ir kontrindicēts

AKE inhibitori

Neparvis lietošana vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem ir kontrindicēta, jo vienlaicīga neprilizīna (NEP) un AKE inhibīcija var palielināt angioedēmas risku. Neparvis lietošanu nedrīkst sākt, kamēr nav pagājušas 36 stundas pēc pēdējās AKE inhibitora devas lietošanas. Ārstēšanu ar AKE inhibitoriem nedrīkst sākt, kamēr nav pagājušas 36 stundas pēc pēdējās Neparvis devas lietošanas (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Aliskirēns

Vienlaicīga Neparvis un aliskirēnu saturošu zāļu lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (aGFĀ <60 ml/min/1,73 m²; skatīt 4.3. apakšpunktu). Neparvis un tiešo renīna inhibitoru, piemēram, aliskirēna, kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Neparvis un aliskirēna kombinācija ir potenciāli saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību biežumu, kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Mijiedarbība, kuras dēļ vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Neparvis sastāvā ir valsartāns, tāpēc to nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citu ARB (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mijiedarbība, kad jāievēro piesardzība

OATP1B1 un OATP1B3 substrāti, piem. statīni

In vitro iegūtie dati rāda, ka sakubitrils inhibē transportsistēmas OATP1B1 un OATP1B3, tādēļ Neparvis var palielināt OATP1B1 un OATP1B3 substrātu, piemēram, statīnu sistēmiskās iedarbības intensitāti. Vienlaicīgi lietots Neparvis līdz pat divām reizēm palielināja atorvastatīna un tā metabolītu C_{max}, un šo vielu AUC palielinājās līdz 1,3 reizēm. Neparvis vienlaicīgi ar statīniem jālieto piesardzīgi. Nav novērota klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība, simvastatīnu un Neparvis lietojot vienlaicīgi.

PDE5 inhibitori, arī sildenafilis

Pacientiem ar hipertensiju vienas sildenafilā devas pievienošana Neparvis shēmai koncentrācijas līdzsvara apstākļos bija saistīta ar ievērojami vairāk izteiktu asinsspiediena pazemināšanos nekā pēc Neparvis lietošanas monoterapijas veidā, tādēļ gadījumos, kad sildenafilā vai cita PDE5 inhibitora lietošana tiek sākota pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Neparvis, ir jāievēro piesardzība.

Kālijs

Vienlaicīga kāliju aizturošo diurētisko līdzekļu (triamterēna vai amilorīda), minerālkortikoīdu antagonistu (piemēram, spironolaktona vai eplerenona), kāliju saturošu uztura bagātinātāju, sāls aizstājēju vai citu zāļu (piemēram, heparīna) lietošana var izraisīt kālija un kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā. Ja Neparvis tiek lietots vienlaicīgi ar šiem līdzekļiem, ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tostarp selektīvie ciklooksigenāzes-2 jeb COX-2 inhibitori
Gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar intravaskulāra šķidrumsa tilpuma samazināšanos (arī tiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar diurētiskajiem līdzekļiem) vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vienlaicīga Neparvis un NPL lietošana var palielināt nieru darbības pasliktināšanās risku. Tādēļ pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto Neparvis un NPL, laikā, kad tiek sākota vai pielāgota terapija, ieteicams kontrolēt nieru funkciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Litījs

Litija un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru vai angiotensīna II receptoru antagonistu vienlaicīgas lietošanas laikā ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas serumā palielināšanos un toksicitāti. Mijiedarbība starp Neparvis un litiju nav pētīta. Tāpēc šī kombinācija nav ieteicama. Ja šo kombināciju uzskata par nepieciešamu, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija koncentrāciju serumā. Ja tiek lietots arī diurētisks līdzeklis, litija toksicitātes risks iespējams var palielināties.

Furosemīds

Vienlaicīga Neparvis un furosemīda lietošana neietekmēja Neparvis farmakokinētiku, bet samazināja furosemīda C_{max} un AUC par attiecīgi 50% un 28%. Urīna tilpums būtiski nemainījās, bet nātrija izvadīšana urīnā 4 stundu un 24 stundu laikā pēc vienlaicīgas lietošanas bija samazināta. Ar Neparvis ārstētajiem pacientiem vidējā furosemīda dienas deva no PARADIGM-HF pētījuma sākuma līdz beigām nemainījās.

Nitrāti, piem. nitroglicerīns

Starp Neparvis un intravenozi ievadītu nitroglicerīnu nebija zāļu-zāļu mijiedarbības asinsspiediena pazemināšanas ziņā. Neparvis un nitroglicerīna vienlaicīgas lietošanas gadījumā sirdsdarbības ātrums atšķīrās par 5 sitieniem/min, salīdzinājumā, kad tika lietots tikai nitroglicerīns. Līdzīga iedarbība uz sirdsdarbības ātrumu var rasties Neparvis lietojot vienlaicīgi ar sublingvāliem, perorāliem vai transdermāliem nitrātiem. Parasti devas pielāgošana nav nepieciešama.

OATP un MRP2 transportsistēmas

Sakubitrila (LBQ657) un valsartāna aktīvie metabolīti ir OATP1B1, OATP1B3, OAT1 un OAT3 substrāti. Valsartāns ir arī MRP2 substrāts. Tādēļ Neparvis lietošana vienlaicīgi ar OATP1B1, OATP1B3 un OAT3 inhibitoriem (piemēram, rifampicīnu vai ciklosporīniem), OAT1 (piemēram, tenofovīru, cidofovīru) vai MRP2 inhibitoriem (piemēram, ritonavīru) var palielināt LBQ657 vai valsartāna sistēmiskās iedarbības intensitāti. Sākot vai pārtraucot vienlaicīgu ārstēšanu ar šīm zālēm, jāievēro atbilstoša piesardzība.

Metformīns

Neparvis un metformīna vienlaicīga lietošana samazināja gan metformīna C_{max} , gan AUC par 23%. Šīs atradnes klīniskā nozīme nav zināma. Tāpēc, uzsākot ārstēšanu ar Neparvis pacientiem, kas saņem metformīnu, jānovērtē klīniskais stāvoklis.

Nozīmīga mijiedarbība nav novērota

Nav novērota klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība, Neparvis lietojot vienlaicīgi ar digoksīnu, varfarīnu, hidrohloriazīdu, amlodipīnu, omeprazolu, karvedilolu vai levonorgestrela un etinilestradiola kombināciju.

Mijiedarbība ar CYP 450

In vitro veiktos metabolisma pētījumos iegūtie rezultāti liek uzskatīt, ka ir maza ar CYP 450 saistītas zāļu mijiedarbības iespējamība, jo Neparvis metabolisms ar CYP 450 enzīmu starpniecību ir ierobežots. Neparvis CYP 450 enzīmus nedz inducē, nedz inhibē.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pirmajā grūtniecības trimestrī Neparvis lietošana nav ieteicama un tas ir kontraindicēts otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Valsartāns

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par AKE inhibitoru lietošanas teratogēniskuma risku grūtniecības pirmajā trimestrī; tomēr, nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Kamēr nav pieejami kontrolēti epidemioloģiskie dati par ARB lietošanas risku, līdzīgs risks pastāv visai šai zāļu klasei. Sievietēm, kuras plāno grūtniecību, ja vien ārstēšanas turpināšana ar ARB nesniedz būtisku ieguvumu, jāpiemēro ārstēšanas maiņa uz alternatīvu antihipertensīvo līdzekli, kam ir zināms drošības profils grūtniecības laikā. Ja terapijas laikā tiek konstatēta grūtniecība, ARB lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja piemērojams, jāuzsāk attiecīga alternatīva terapija. Zināms, ka ARB darbība grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī cilvēkiem var radīt fetotoksicitāti (samazinātu nieru funkciju, oligohidramnozi, aizkavētu galvaskausa pārkaulošanos) un neonatālu toksicitāti (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju).

Ja ARB ir lietoti no otrā grūtniecības trimestra, ieteicams ar ultrasonogrāfiju pārbaudīt galvaskausa un nieru darbību. Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas ARB, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sakubitrils

Nav datu par sakubitrila lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Neparvis

Nav datu par Neparvis lietošanu grūtniecēm. Neparvis pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Neparvis izdalās mātes pienā. Neparvis sastāvdaļas sakubitrils un valsartāns zīdīšanas periodā izdalās žurku pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, ir iespējams nevēlamu blakusparādību risks, barošanas ar krūti laikā to lietot nav ieteicams. Ņemot vērā Neparvis lietošanas nozīmīgumu mātei, jālemj vai nu par atturēšanos no barošanas ar krūti vai Neparvis lietošanas pārtraukšanu barošanas ar krūti periodā.

Fertilitāte

Dati par Neparvis ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Tā pētījumos ietekme uz žurku tēviņu un mātišu fertilitāti nav novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Neparvis maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāievēro, ka dažkārt ir iespējami reiboņi un noguruma sajūta.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma īpašību apkopojums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots terapijas ar Neparvis laikā, bija hipotensija, hiperkaliēmija un nieru darbības traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tika ziņots arī par angioedēmu pacientiem, kuri tika ārstēti ar Neparvis (skatīt atsevišķu nevēlamo blakusparādību aprakstu).

Neparvis drošums pacientiem ar hronisku sirds mazspēju ir vērtēts pivotālā 3. fāzes pētījumā PARADIGM-HF. Tā laikā tika salīdzināti pacienti, kuri tika ārstēti, divas reizes dienā lietojot Neparvis 97 mg/103 mg (n = 4 203) vai 10 mg enalaprilu (n = 4 229). Neparvis grupā nejaušināti iedalītie pacienti tika ārstēti ar mediāno zāļu iedarbības ilgumu 24 mēneši. 3 271 pacients tika ārstēts ilgāk nekā gadu.

PARADIGM-HF pētījumā pētāmās personas iepriekš tika ārstētas ar AKE inhibitoriem un/ vai ARB un pirms randomizācijas dubultmaskētajā periodā bija veiksmīgi jāpabeidz secīgie enalaprilu un Neparvis ievadperiodi (zāļu iedarbības mediāna attiecīgi 15 un 29 dienas). Enalaprilu ievadperiodā 1 102 pacienti (10,5%) pilnīgi pārtrauca pētījumu – 5,6% blakusparādības dēļ, kas visbiežāk bija nieru darbības traucējumi (1,7%), hiperkaliēmija (1,7%) un hipotensija (1,4%). Neparvis ievadperiodā 10,4% pacientu pilnīgi pārtrauca pētījumu – 5,9% blakusparādības dēļ, kas visbiežāk bija nieru darbības traucējumi (1,8%), hipotensija (1,7%) un hiperkaliēmija (1,3%). Izstāšanās dēļ ievadperiodā blakusparādību biežums, kas parādīts tālāk tabulā, varētu būt mazāks nekā klīniskā praksē paredzamais blakusparādību biežums.

Pētījuma PARADIGM-HF dubultmaskētajā periodā nevēlamo blakusparādību dēļ terapija bija jāpārtrauc 450 ar Neparvis ārstētajiem pacientiem (10,7%) un 516 ar enalaprilu ārstētiem pacientiem (12,2%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas pēc orgānu sistēmām, vispirms norādot visbiežākās un izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula Nevēlamo blakusparādību saraksts

Orgānu sistēma	Ieteiktie termini	Sastopamības grupa
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	Retāk
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperkaliēmija*	Ļoti bieži
	Hipokaliēmija	Bieži
	Hipoglikēmija	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis	Bieži
	Galvassāpes	Bieži
	Sinkope	Bieži
	Posturāli reiboņi	Retāk
Ausu un labirinta bojājumi	Vertigo	Bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipotensija*	Ļoti bieži
	Ortostatiska hipotensija	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Bieži
	Slikta dūša	Bieži
	Gastrīts	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze	Retāk
	Izsitumi	Retāk
	Angioedēma*	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Nieru darbības traucējumi*	Ļoti bieži
	Nieru mazspēja (nieru mazspēja un akūta nieru mazspēja)	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Bieži
	Astēnija	Bieži

* Skatīt atsevišķu nevēlamo blakusparādību aprakstu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Angioedēma

Ar Neparvis ārstētiem pacientiem ziņots par angioedēmu. PARADIGM-HF par angioedēmu ziņots 0,5% ar Neparvis ārstēto pacientu, salīdzinot ar 0,2% pacientu, kas ārstēti ar enalaprilu. Biežāk angioedēmu novēroja ar Neparvis (2,4%) un enalaprilu (0,5%) ārstētiem melnādainiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hiperkaliēmija un kālija koncentrācija serumā

PARADIGM-HF pētījumā par hiperkaliēmiju un kālija koncentrāciju serumā $> 5,4$ mmol/l ziņots attiecīgi 11,6% un 19,7% ar Neparvis ārstēto pacientu un 14,0% un 21,1% ar enalaprilu ārstēto pacientu.

Asinsspiediens

PARADIGM-HF pētījumā par hipotensiju un klīniski nozīmīgi zemu sistolisko asinsspiedienu (< 90 mmHg un samazinājumu no sākotnējiem rādītājiem par > 20 mmHg) ziņots attiecīgi 17,6% un 4,76% ar Neparvis ārstēto pacientu un 11,9% un 2,67% ar enalaprilu ārstēto pacientu.

Nieru darbības traucējumi

PARADIGM-HF pētījumā par nieru darbības traucējumiem ziņots 10,1% ar Neparvis ārstēto pacientu un 11,5% ar enalaprilu ārstēto pacientu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dati par pārdozēšanu cilvēkam ir ierobežoti. Ar veseliem brīvprātīgajiem ir pētīta vienreizēju Neparvis 583 mg sakubitrila/617 mg valsartāna un 14 dienu garumā atkārtotu 437 mg sakubitrila/463 mg valsartāna devu lietošana, un šīs devas bija labi panesamas.

Neparvis asinsspiedienu pazeminošās iedarbības dēļ visvairāk iespējamais tā pārdozēšanas simptoms ir hipotensija. Jānodrošina simptomātiska ārstēšana.

Tā kā zāles izteikti saistās ar proteīniem, iespējamība to izvadīt ar hemodialīzes palīdzību ir maz ticama.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Angiotenzīna II receptoru antagonisti, citas kombinācijas, ATĶ kods: C09DX04

Darbības mehānisms

Neparvis ir raksturīgs angiotenzīna receptora neprilisīna inhibīcijas mehānisms: pirmszāļu sakubitrila aktīvais metabolīts LBQ657 inhibē neitrālo endopeptidāzi (NEP) neprilisīnu, un valsartāns vienlaicīgi bloķē angiotenzīna II 1. tipa (AT-1) receptorus. Neparvis savstarpēji papildinošā labvēlīgā ietekme uz sirds mazspējas slimnieku sirds-asinsvadu sistēmu tiek saistīta ar to, ka LBQ657 uzlabo to peptīdu funkciju, kurus noārda neprilisīns, piemēram, nātrijurētiskos peptīdus jeb NP, bet valsartāns vienlaicīgi nomāc angiotenzīna II iedarbību. NP iedarbība aktivizē ar membrānām saistītos guanilciklāzes savienotos receptorus, tā palielinot otras signālmolekulas – cikliskā guanozīnmonofosfāta jeb cGMF koncentrāciju, kas var izraisīt asinsvadu paplašināšanos, nātrijurēzi un diurēzi, glomerulārās filtrācijas ātruma palielināšanos un asiņu plūsmu nierēs, inhibē renīna un aldosterona atbrīvošanos, samazina simpātiskās nervu sistēmas aktivitāti, kā arī izraisa antihipertrofisku un antifibrotisku iedarbību.

Valsartāns nomāc angiotenzīna II kaitīgo ietekmi uz sirds-asinsvadu sistēmu un nierēm, selektīvi bloķējot AT₁ tipa receptorus, kā arī inhibē no angiotenzīna II atkarīgo aldosterona atbrīvošanos. Tas novērš pastāvīgu renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas aktivizēšanu, kas izraisītu asinsvadu sašaurināšanos, nātrija un šķidrums aizturi nierēs, kā arī šūnu augšanas un proliferācijas aktivizēšanos, pēc kā notiek adaptāciju traucējošas izraisošas sirds-asinsvadu sistēmas pārmaiņas.

Farmakodinamiskā iedarbība

Neparvis farmakokinētiskā iedarbība ir vērtēta pēc vienreizēju un atkārtotu devu lietošanas veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar sirds mazspēju, un tā vienmēr izraisīja vienādi intensīvu vienlaicīgu neprilisīna inhibīciju un RAAS blokādi. Septiņas dienas ilgā ar valsartānu kontrolētā pētījumā, kurā

bija iesaistīti pacienti ar samazinātu izsviedes frakciju (HFrEF), Neparvis lietošana salīdzinājumā ar valsartāna lietošanu izraisīja sākotnēju nātrijurēzes pastiprināšanos un cGMF koncentrācijas palielināšanos urīnā, kā arī starpreģionālā proatriālā nātrijurētiskā peptīda (MR-proANP) un N-terminālā prohormona smadzeņu nātrijurētiskā peptīda (NT-proBNP) līmeņa pazemināšanos plazmā. 21 dienu ilgā pētījumā ar pacientiem, kam bija HFrEF, Neparvis salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli nozīmīgi paaugstināja ANP un cGMF līmeni urīnā un cGMF līmeni asinīs, kā arī pazemināja NT-proBNP, aldosterona un endotelīna līmeni plazmā. Tika bloķēti arī AT1 receptori: par to liecināja renīna aktivitātes un koncentrācijas palielināšanās plazmā. Pētījumā PARADIGM-HF Neparvis salīdzinājumā ar enalaprilu samazināja NT-proBNP līmeni plazmā, kā arī palielināja BNP līmeni plazmā un cGMF līmeni urīnā. BNP nav piemērots biomarķieris ar Neparvis ārstētiem pacientiem, kam ir sirds mazspēja, jo BNP ir neprilizīna substrāts (skatīt 4.4. apakšpunktu). NT-proBNP nav neprilizīna substrāts, tādēļ ir piemērotāks biomarķieris.

Visa ar veselīgiem vīriešiem veikta klīniska QTc intervāla pētījuma garumā vienreizējas Neparvis 194 mg sakubitrila/206 mg valsartāna un 583 mg sakubitrila/617 mg valsartāna devas neietekmēja sirds repolarizāciju.

Neprilizīns ir viens no daudzajiem enzīmiem, kas saistīts ar β -amiloīda (β -A) klīrensu no smadzenēm un muguras smadzeņu šķidrums (MSŠ). Divas nedēļas ilga Neparvis 194 mg sakubitrila/206 mg valsartāna devu lietošana veselīgiem brīvprātīgajiem salīdzinājumā ar placebo lietošanu bija saistīta ar β -A1-38 līmeņa paaugstināšanos MSŠ. β -A1-40 un β -A1-42 līmeņa pārmaiņas MSŠ nav novērotas. Šīs parādības klīniskā nozīme nav zināma (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg un 97 mg/103 mg stiprumi dažās publikācijās dēvēti kā 50, 100 vai 200 mg.

Pētījums PARADIGM-HF

Pētījums *PARADIGM-HF* bija starptautisks nejaušināts dubultmaskēts pētījums ar 8 442 pacientiem, lai salīdzinātu Neparvis un enalaprilu. Pacientiem ar II–IV pakāpes hronisku sirds mazspēju (pēc NYHA klasifikācijas) un samazinātu izsviedes frakciju (kreisā kambara izsviedes frakciju [KKIF] $\leq 40\%$, vēlāk mainot uz $\leq 35\%$) abas zāles tika lietotas papildus citām zālēm sirds mazspējas ārstēšanai. Primārais mērķa kritērijs bija kopējā sirds-asinsvadu sistēmas (SAS) patoloģiju izraisītas nāves un stacionēšanas, kas saistīta ar sirds mazspēju (SM), gadījumu sastopamība. Pacienti ar SAS < 100 mmHg, smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFĀ < 30 ml/min/1,73 m²) un smagiem aknu darbības traucējumiem tika izslēgti skrīninga brīdī, tāpēc netika prospektīvi pētīti.

Pirms piedalīšanās pētījumā pacienti bija intensīvi ārstēti ar standarta līdzekļiem, arī AKE inhibitoriem vai ARB ($> 99\%$), bēta blokatoriem (94%), minerālkortikoīdu antagonistiem (58%) un diurētiskajiem līdzekļiem (82%). Mediānais pacientu novērošanas ilgums bija 27 mēneši un pacienti ārstēti līdz pat 4,3 gadiem.

Pacientiem bija jāpārtrauc iepriekš nozīmēto AKE inhibitoru vai ARB lietošana un jāsāk sekojošs vienkārši maskēts ievada periods, lietojot pa 10 mg enalapрила divas reizes dienā, un pēc šī perioda divas reizes dienā vienkārši maskēti lietojot Neparvis 100 mg devu, to palielinot līdz 200 mg divas reizes dienā (skatīt 4.8. apakšpunktā par zāļu lietošanas pārtraukšanu šajā periodā). Vēlāk pacienti tika nejaušināti iedalīti Neparvis 200 mg vai enalapрила 10 mg devu lietošanai pētījuma dubultmaskētajā periodā (Neparvis vai enalaprilu saņēma attiecīgi 4, 209 un 4, 233 pacienti).

Pētītās populācijas vidējais vecums bija 64 gadi, un 19% pacientu bija vismaz 75 gadus veci. Nejaušināšanas laikā 70% pacientu bija II pakāpes, 24% pacientu bija III un 0,7% bija IV pakāpes sirds mazspēja pēc NYHA klasifikācijas. Vidējā KKIF bija 29%, un 963 (11,4%) pacientiem sākotnēji KKIF bija $> 35\%$ un $\leq 40\%$.

Neparvis grupā pētījuma beigās mērķa devu jeb 200 mg divas reizes dienā lietoja 76% pacientu (vidējā dienas deva bija 375 mg). Enalapрила grupā pētījuma beigās mērķa devu jeb 10 mg divas reizes

dienā lietoja 75% pacientu (vidējā dienas deva bija 18,9 mg).

Neparvis labāk par enalaprilu mazināja sirds-asinsvadu sistēmas patoloģiju izraisītas nāves iespējamību vai hospitalizācijas risku sirds mazspējas dēļ – par 21,8%, salīdzinot ar 26,5% pacientiem, kas ārstēti ar enalaprilu. Apvienotais KV nāves un SM hospitalizācijas absolūtā riska samazinājums bija 4,7%, tikai KV nāves – 3,1% un tikai SM hospitalizācijas – 2,8%. Relatīvā riska samazinājums bija 20%, salīdzinot ar enalaprilu (skatīt 2. tabulu). Šāda ietekme tika novērota jau pētījuma sākumā un saglabājās visā tā garumā (skatīt 1. attēlu). Riska samazinājumu veidoja abas sastāvdaļas. 45% sirds-asinsvadu sistēmas patoloģiju izraisītas nāves gadījumu bija pēkšņi, un ar Neparvis ārstētajiem pacientiem to sastopamība bija par 20% mazāka nekā ar enalaprilu ārstētajiem pacientiem (RA=0,80, p=0,0082). 26% sirds-asinsvadu sistēmas patoloģiju izraisītas nāves gadījumu bija saistīti ar sūkņa funkcijas mazspēju, un ar Neparvis ārstētajiem pacientiem to sastopamība bija par 21% mazāka nekā ar enalaprilu ārstētajiem pacientiem (RA=0,79, p=0,0338).

Šī riska samazināšanās pastāvīgi tika novērota visās apakšgrupās, arī tajās, kas definētas pēc dzimuma, vecuma, rases piederības, ģeogrāfiskā reģiona, sirds mazspējas pakāpes pēc NYHA klasifikācijas (II/III), izviedes frakcijas lieluma, nieru funkcijas, diabēta vai hipertensijas anamnēzē, iepriekš izmantotā sirds mazspējas ārstēšanas veida un priekškambaru mirdzēšanas statusa.

Neparvis uzlaboja dzīvildzi ar nozīmīgi samazinātu jebkura iemesla izraisītas nāves gadījumu sastopamību par 2,8% (Neparvis, 17%, enalaprils, 19,8%). Relatīvā riska samazinājums bija 16%, salīdzinot ar enalaprilu (skatīt 2. tabulu).

2. tabula. Terapijas veida ietekme uz primāro apvienoto mērķa kritēriju, tā komponentiem un jebkura iemesla izraisītu nāves gadījumu sastopamību 27 mēnešu novērošanas mediānā.

	Neparvis n=4 187[#] n (%)	Enalaprils n=4 212[#] n (%)	Riska attiecība (95% TI)	Relatīvā riska samazinā šanās	p vērtība^{***}
Primārais apvienotais mērķa kritērijs (SAS patoloģiju izraisīta nāve un stacionēšana sirds mazspējas dēļ)*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Primārā apvienotā mērķa kritērija atsevišķie komponenti					
SAS patoloģiju izraisīta nāve**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Pirmais stacionēšanas gadījums sirds mazspējas dēļ	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Sekundārais mērķa kritērijs					
Jebkura iemesla izraisīta nāve	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

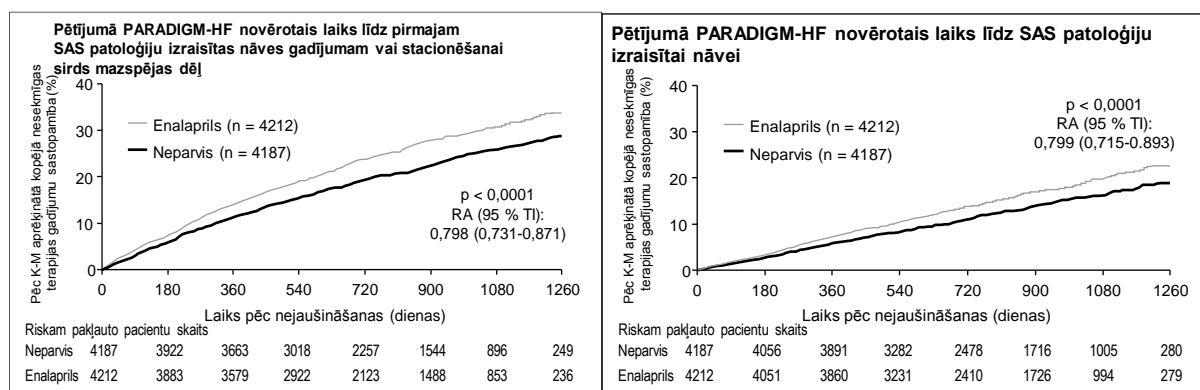
* Primārais mērķa kritērijs bija definēts kā laiks līdz pirmajam KV nāves vai hospitalizācijas gadījumam SM dēļ.

** “SAS patoloģiju izraisīta nāve” attiecas uz visiem līdz datubāzes slēgšanai mirušajiem pacientiem neatkarīgi no iepriekš bijušas stacionēšanas.

*** Vienpusēja p vērtība.

[#]Pilnā analizējamā kopa.

1. attēls. Primāro apvienoto mērķa kritēriju un tā komponenta “SAS patoloģiju izraisīta nāve” raksturojošās Kaplana-Meijera līknes



Pētījums TITRATION

Tas bija 12 nedēļas ilgs drošuma un panesamības pētījums ar 538 pacientiem, kam bija hroniska II–IV pakāpes sirds mazspēja (pēc NYHA klasifikācijas) un sistoliska disfunkcija (kreisā kambara izviedes frakcija $\leq 35\%$). Šie pacienti vai nu nebija ārstēti ar AKE inhibitoriem, vai ARB vai arī pirms iekļaušanas pētījumā bija lietojuši dažādas AKE inhibitoru vai ARB devas. Pacienti divas reizes dienā saņēma 50 mg lielu sākumdevu, kas vispirms tika pakāpeniski palielināta līdz 100 mg divas reizes dienā un pēc tam triju vai sešu nedēļu laikā palielināta līdz mērķa devai – 200 mg divas reizes dienā.

No pacientiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar AKE inhibitoriem vai ARB vai bija ārstēti ar mazām devām, kas atbilda <10 mg enalaprila dienā, sasniegt 200 mg lielu Neparvis devu un turpināt to lietot spēja lielāks skaits pacientu, ja deva bija pakāpeniski palielināta sešu (84,8%), nevis triju nedēļu laikā (73,6%). Pavisam 76% pacientu sasniedza un turpināja lietot Neparvis mērķa devu jeb 200 mg divas reizes dienā, un 12 nedēļu laikā šī deva netika nedz pakāpeniski samazināta, nedz pārtraukta lietot.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt Neparvis pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās sirds mazspējas ārstēšanas gadījumos (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Neparvis sastāvā esošajam valsartānam ir labāka biopieejamība nekā citās tablešu zāļu formās pieejamajam valsartānam: 26 mg, 51 mg, un 103 mg valsartāna, kas ir Neparvis sastāvā, atbilst attiecīgi 40, 80 un 160 mg citās tablešu zāļu formās pieejamajam valsartānam.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas Neparvis disociē par valsartānu un prekursoru sakubitrilu. Sakubitrils tālāk metabolizējas par aktīvo metabolītu LBQ657. Šo vielu maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta attiecīgi 2, 1 un 2 stundu laikā. Sakubitrila un valsartāna aprēķinātā absolūtā biopieejamība ir attiecīgi vairāk nekā 60% un 23%.

Pēc Neparvis lietošanas divas reizes dienā sakubitrila, LBQ657 un valsartāna koncentrācijas līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts triju dienu laikā. Koncentrācijas līdzsvara stāvoklī sakubitrils un valsartāns organismā nozīmīgi neuzkrājas, bet LBQ657 uzkrāšanās koeficients ir 1,6. Lietošanai kopā ar uzturu nav nozīmīgas ietekmes uz sakubitrila, LBQ657 un valsartāna sistēmiskās iedarbības intensitāti. Neparvis var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

Izkliede

Sakubitrils, LBQ657 un valsartāns lielā daudzumā (94–97%) saistās ar plazmas proteīniem. Pamatojoties uz datiem par relatīvo ekspozīciju plazmā un MSŠ, LBQ657 ierobežotā daudzumā (0,28%) šķērso hematoencefālisko barjeru. Vidējais šķietamais valsartāna un sakubitrila izkļedes tilpums ir attiecīgi 75 litri un 103 litri.

Biotransformācija

Karboksilesterāzes 1b un 1c sakubitrilu viegli pārvērš par LBQ657, kas tālāk nozīmīgi nemetabolizējas. Valsartāns metabolizējas minimāli – metabolītu formā ir iespējams izdalīt tikai aptuveni 20% devas. Plazmā mazā (<10%) koncentrācijā ir identificēts valsartāna hidroksimetabolīts.

Tā kā sakubitrils un valsartāna metabolisms ar CYP450 enzīmu starpniecību ir minimāls, nav paredzams, ka Neparvis lietošana vienlaicīgi ar CYP450 enzīmus ietekmējošās zālēm varētu ietekmēt šo vielu farmakokinētiku.

Eliminācija

Pēc iekšķīgas lietošanas 52–68% sakubitrila (galvenokārt LBQ657 formā) un ~13% valsartāna, kā arī tā metabolītu ekskrecija notiek ar urīnu. 37–48% sakubitrila (galvenokārt LBQ657 formā) un 86% valsartāna, kā arī tā metabolītu ekskrecija notiek ar izkārnījumiem.

Sakubitrilam, LBQ657 un valsartānam eliminējoties no plazmas, to vidējais eliminācijas pusperiods jeb $T_{1/2}$ ir attiecīgi 1,43, 11,48 un 9,90 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Neparvis devu intervālā no 24 mg sakubitrila/26 mg valsartāna līdz 97 mg sakubitrila/103 mg valsartāna sakubitrila, LBQ657 un valsartāna farmakokinētika bija aptuveni lineāra.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Par 65 gadiem vecākiem pacientiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem LBQ657 un valsartāna iedarbības intensitāte palielinās par attiecīgi 42% un 30%.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem novērota korelācija starp nieru funkciju un LBQ657 sistēmisko iedarbību. LBQ657 iedarbības intensitāte pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($30 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq \text{aGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) un smagiem nieru darbības traucējumiem ($15 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq \text{aGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) bija 1,4-reizes un 2,2-reizes stiprāka salīdzinājumā ar pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ($60 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \leq \text{aGFR} < 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), lielākā daļa pacientu bija iesaistīti PARADIGM-HF pētījumā). Valsartāna iedarbības intensitāte bija līdzīga pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinājumā ar pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem. Pētījumi ar dializējamiem pacientiem nav veikti, tomēr LBQ657 un valsartāns izteikti saistās ar plazmas proteīniem, tādēļ ir maz ticams, ka šīs vielas būtu efektīvi izvadāmas ar dialīzes palīdzību.

Aknu darbības traucējumi

Salīdzinājumā ar atbilstošiem veselīgiem brīvprātīgajiem pacientiem ar viegliem līdz mēreniem aknu darbības traucējumiem sakubitrila, LBQ657 un valsartāna iedarbības intensitāte palielinājās attiecīgi 1,5 un 3,4 reizes, 1,5 un 1,9 reizes un 1,2 un 2,1 reizi. Tomēr, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem kopējā LBQ657 brīvā koncentrācija palielinājās attiecīgi 1,47 un 3,08 reizes un kopējā valsartāna brīvā koncentrācija palielinājās attiecīgi 1,09 un 2,20 reizes, salīdzinot ar pieskaņotām veselām pētāmām personām. Neparvis lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, biliāru cirozi vai holestāzi nav pētīta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Dzimuma ietekme

Neparvis (sakubitrila, LBQ657 un valsartāna) farmakokinētika vīriešu un sieviešu organismā ir līdzīga.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos (arī pētījumos ar sakubitrila un valsartāna sastāvdaļām un/vai Neparvis) iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un fertilitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Fertilitāte, reproduktivitāte un attīstība

Neparvis lietošana organoģenēzes laikā palielināja žurku embriju un augļu bojāejas gadījumu sastopamību, ja dienas devas bija ≥ 49 mg sakubitrila/51 mg valsartāna/kg (vērtējot pēc AUC, šāda deva atbilst $\leq 72\%$ no maksimālās cilvēkam ieteicamās devas jeb MCID), kā arī palielināja trušu embriju un augļu bojāejas gadījumu sastopamību, ja dienas devas bija $\geq 4,9$ mg sakubitrila/5,1 mg valsartāna/kg (vērtējot pēc valsartāna un LBQ657 AUC, šāda deva atbilst attiecīgi 200% un 3% no MCID). Pamatojoties uz mazo augļa hidrocefālijas sastopamību, kas saistīta ar toksisku iedarbību uz mātes organismu un trušiem novērota gadījumos, kad dienas bija $\geq 4,9$ mg sakubitrila/5,1 mg valsartāna/kg, tas ir teratogēns. Truša auglim, lietojot truša mātiņai ne-toksisku devu (1.46 mg sakubitrila/1.54 mg valsartāna/kg/dienā) tika novērotas kardiovaskulāras patoloģijas (galvenokārt, kardiomegālija). Trušiem, lietojot Neparvis devā 4.9 mg sakubitrils/5.1 mg valsartāns/kg/dienā, tika novērots neliels augļa skeleta izmaiņu biežuma pieaugums. Neparvis nevēlamā ietekme uz embriju un augli tiek saistīta ar angiotensīna receptorus antagonizējošo aktivitāti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Ārstēšana ar sakubitrilu organoģenēzes laikā izraisīja embrija un augļa bojāeju un embrija un augļa toksicitāti (samazinātu augļa ķermeņa masu un skeleta patoloģijas) trušiem, lietojot ar mātiņai toksisku iedarbību saistītas devas (500 mg/kg dienā; 5,7 reizes MIDC, ņemot vērā LBQ657 AUC). Neliela vispārēja pārkaulošanās aizkavēšanās tika novērota pie devām > 50 mg/kg/dienā. Šis novērojums nav uzskātams par nelabvēlīgu. Ar sakubitrilu ārstētām žurkām nav novērotas embrija un augļa toksicitātes pazīmes. Līmenis bez novērotas nevēlamas ietekmes uz embriju un augli (NOAEL) sakubitrilam bija vismaz 750 mg/kg dienā žurkām un 200 mg/kg dienā trušiem (2,2 reizes MIDC, ņemot vērā LBQ657 AUC).

Rezultāti, kas iegūti ar žurkām veiktos prenatālās un postnatālās attīstības pētījumos, lietojot lielas sakubitrila dienas devas, kas sasniedza pat 750 mg/kg (pamatojoties uz AUC, šādas devas ir 2,2 reizes lielākas par MCID), un līdz 600 mg/kg lielas valsartāna dienas devas (pamatojoties uz AUC, šādas devas atbilst 86% no MCID), norāda, ka Neparvis lietošana organoģenēzes, grūsnības un laktācijas periodā var ietekmēt dzīvnieku mazuļu attīstību un dzīvildzi.

Citi preklīniskajos pētījumos iegūtie dati

Neparvis

Ir vērtēta Neparvis ietekme uz β -amiloīda koncentrāciju jaunu (2–4 gadus vecu) makaku sugas pērtiķu MSS un smadzeņu audos pēc Neparvis (24 mg sakubitrila/26 mg valsartāna/kg) dienas devu lietošanas divu nedēļu garumā. Šajā pētījumā β -A klīrens no makaku sugas pērtiķu MSS tika samazināts un paaugstināts β -A1–40, β -A1–42 un β -A1–38 līmenis. Smadzenēs atbilstoša β -A līmeņa paaugstināšanās netika novērota. Divas nedēļas ilgā pētījumā ar brīvprātīgajiem β -A1–40 un β -A1–42 līmeņa paaugstināšanās cilvēka smadzenēs netika novērota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Amiloīdu pangu esamības pierādījumi smadzenēs netika novēroti arī toksikoloģiskā pētījumā par Neparvis 146 mg sakubitrila/154 mg valsartāna//kg dienas devu lietošanu makaku sugas pērtiķiem 39 nedēļu garumā. Taču šajā pētījumā netika kvantitatīvi noteikts amiloīda daudzums.

Sakubitrils

Jaunām ar sakubitrilu ārstētām žurkām (postnatāli 7. - 70. dienā) bija samazināta kaulu masas attīstība un kaulu pagarināšanās atbilstoši vecumam. Pētījumā pieaugušām žurkām konstatēta tikai minimāla

pārejoša inhibējoša ietekme uz kaulu minerālvielu blīvumu, bet ne uz kādu citu parametru saistībā ar kaulu augšanu, kas liecina, ka sakubitrils nozīmīgi neietekmē kaulus pieaugušu pacientu populācijās normālos apstākļos. Tomēr nelielu pārejošu sakubitrila ietekmi agrīnā lūzuma sadzīšanas fāzē pieaugušajiem nevar izslēgt.

Valstartāns

Jaunām ar valsartānu ārstētām žurkām (postnatāli 7. - 70. dienā) pat tik mazas devas kā 1 mg/kg dienā izraisīja persistējošas, nepārejošas pārmaiņas nierēs, kas bija kanāliņu nefropātija (reizēm vienlaikus ar kanāliņu epitēlija nekrozi) un bļodiņas dilatācija. Šīs pārmaiņas nierēs bija paredzamās pārspīlētās farmakoloģiskās angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru un angiotensīna II 1. tipa blokatoru ietekmes izpausme; šādu iedarbību novēro, ja žurkas ārstē pirmajās 13 dzīves dienās. Šis periods sakrīt ar 36 nedēļu gestācijas vecumu cilvēkam, kas cilvēkam reizēm var paildzināties līdz 44 nedēļām pēc apaugļošanās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze
Mazaizvietota hidroksipropilceluloze
Krospovidons, A tips
Magnija stearāts
Talks
Kolodiālais bezūdens silīcija dioksīds

Apvalks

Neparvis 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze, aizvietošanas tips 2910 (3 mPa·s)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 4000
Talks
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

Neparvis 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze, aizvietošanas tips 2910 (3 mPa·s)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 4000
Talks
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Neparvis 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze, aizvietošanas tips 2910 (3 mPa·s)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 4000
Talks
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVDH/alumīnija blisteri. Vienā blisterī ir 10 vai 14 apvalkotās tabletes.

Neparvis 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumi pa 14, 20, 28 vai 56 apvalkotajām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumi pa 196 (7x28) apvalkotajām tabletēm.

Neparvis 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumi pa 28 vai 56 apvalkotajām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumi pa 168 (3x66) vai 196 (7x28) apvalkotajām tabletēm.

Neparvis 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumi pa 14, 20, 28 vai 56 apvalkotajām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumi pa 168 (3x66) vai 196 (7x28) apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Neparvis 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes

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

Neparvis 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes

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

Neparvis 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes

EU/1/16/1103/005-007

EU/1/16/1103/014-016

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2016. gada 26. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Reģistrācijas nosacījumi	Izpildes termiņš																																				
<p>Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina to ražoto zāļu izgatavošanai paredzēto zāļu vielu ražošanas procesu pārskatīšana, lai apzinātu iespējamās N-nitrozoamīnu rašanās riskus un nepieciešamības gadījumā ieviestu tajos izmaiņas nolūkā maksimāli samazināt kontamināciju ar nitrozoamīniem.</p>	<p>2 gadu laikā pēc Komisijas lēmuma</p>																																				
<p>Attiecībā uz visiem N-nitrozoamīniem reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina tā ražoto zāļu izgatavošanai paredzēto zāļu vielu kontroles stratēģijas ieviešana.</p>	<p>Komisijas lēmuma pieņemšanas brīdī</p>																																				
<p>Attiecībā uz N-nitrozodimetilamīnu (NDMA) un N-nitrozodietilamīnu (NDEA) reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāievieš šādas zāļu vielu specifikācijas:</p> <p>1) 2 gadu pārejas periodā ir jāievieš teksta turpinājumā norādītie maksimāli pieļaujamie NDMA un NDEA daudzumi:</p> <table border="1" data-bbox="188 846 1361 1240"> <thead> <tr> <th>Zāļu viela*</th> <th>Maks. diennakts deva (mg)</th> <th>NDEA Pieļaujamais daudzums (ng) diennaktī</th> <th>NDEA Pieļaujamais daudzums (ppm) aktīvajā farmaceitiskajā vielā</th> <th>NDMA Pieļaujamais daudzums (ng) diennaktī</th> <th>NDMA Pieļaujamais daudzums (ppm) aktīvajā farmaceitiskajā vielā</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valsartāns</td> <td>320</td> <td>26,5</td> <td>0,082</td> <td>96,0</td> <td>0,300</td> </tr> <tr> <td>Losartāns</td> <td>150</td> <td>26,5</td> <td>0,177</td> <td>96,0</td> <td>0,640</td> </tr> <tr> <td>Olmesartāns</td> <td>40</td> <td>26,5</td> <td>0,663</td> <td>96,0</td> <td>2,400</td> </tr> <tr> <td>Irbesartāns</td> <td>300</td> <td>26,5</td> <td>0,088</td> <td>96,0</td> <td>0,320</td> </tr> <tr> <td>Kandesartāns</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Šie pieļaujamie daudzumi neattiecas uz partijām, kurās vienlaikus konstatēts vairāk nekā viens no iepriekš minētajiem N-nitrozoamīniem; šādas partijas ir uzskatāmas par brāķi.</p> <p>2) Pēc 2 gadu pārejas perioda ir jāievieš maksimālais pieļaujamais NDMA un NDEA daudzums 0,03 ppm.</p>	Zāļu viela*	Maks. diennakts deva (mg)	NDEA Pieļaujamais daudzums (ng) diennaktī	NDEA Pieļaujamais daudzums (ppm) aktīvajā farmaceitiskajā vielā	NDMA Pieļaujamais daudzums (ng) diennaktī	NDMA Pieļaujamais daudzums (ppm) aktīvajā farmaceitiskajā vielā	Valsartāns	320	26,5	0,082	96,0	0,300	Losartāns	150	26,5	0,177	96,0	0,640	Olmesartāns	40	26,5	0,663	96,0	2,400	Irbesartāns	300	26,5	0,088	96,0	0,320	Kandesartāns	32	26,5	0,820	96,0	3,000	<p>Komisijas lēmuma pieņemšanas brīdī</p> <p>2 gadu laikā pēc Komisijas lēmuma</p>
Zāļu viela*	Maks. diennakts deva (mg)	NDEA Pieļaujamais daudzums (ng) diennaktī	NDEA Pieļaujamais daudzums (ppm) aktīvajā farmaceitiskajā vielā	NDMA Pieļaujamais daudzums (ng) diennaktī	NDMA Pieļaujamais daudzums (ppm) aktīvajā farmaceitiskajā vielā																																
Valsartāns	320	26,5	0,082	96,0	0,300																																
Losartāns	150	26,5	0,177	96,0	0,640																																
Olmesartāns	40	26,5	0,663	96,0	2,400																																
Irbesartāns	300	26,5	0,088	96,0	0,320																																
Kandesartāns	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ATSEVIŠKĀ IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Neparvis 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes
sacubitrilum/valsartanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 24 mg/26 mg tablete satur 24,3 mg sakubitriļa un 25,7 mg valsartāna (sakubitriļa un valsartāna nātrija sāls kompleksa formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes
20 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Neparvis 24 mg/26 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Neparvis 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes
sacubitrilum/valsartanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 24 mg/26 mg tablete satur 24,3 mg sakubitriļa un 25,7 mg valsartāna (sakubitriļa un valsartāna nātrija sāls kompleksa formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 196 (7 kastītes pa 28) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1103/017 196 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Neparvis 24 mg/26 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA STARPIEPAKOJUMS (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Neparvis 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes
sacubitrilum/valsartanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 24 mg/26 mg tablete satur 24,3 mg sakubitriļa un 25,7 mg valsartāna (sakubitriļa un valsartāna nātrija sāls kompleksa formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1103/017 196 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Neparvis 24 mg/26 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Neparvis 24 mg/26 mg tabletes
sacubitrilum/valsartanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ATSEVIŠKĀ IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Neparvis 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes
sacubitrilum/valsartanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 49 mg/51 mg tablete satur 48,6 mg sakubitriļa un 51,4 mg valsartāna (sakubitriļa un valsartāna nātrija sāls kompleksa formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes
20 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Neparvis 49 mg/51 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Neparvis 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes
sacubitrilum/valsartanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 49 mg/51 mg tablete satur 48,6 mg sakubitriļa un 51,4 mg valsartāna (sakubitriļa un valsartāna nātrija sāls kompleksa formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 168 (3 kastītes pa 56) apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums: 196 (7 kastītes pa 28) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1103/004	168 apvalkotās tabletes
EU/1/16/1103/013	196 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Neparvis 49 mg/51 mg

19. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

20. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA STARPIEPAKOJUMS (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Neparvis 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes
sacubitrilum/valsartanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 49 mg/51 mg tablete satur 48,6 mg sakubitriļa un 51,4 mg valsartāna (sakubitriļa un valsartāna nātrija sāls kompleksa formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Nepārdot atsevišķi.
56 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1103/004	168 apvalkotās tabletes
EU/1/16/1103/013	196 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Neparvis 49 mg/51 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Neparvis 49 mg/51 mg tabletes
sacubitrilum/valsartanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ATSEVIŠKĀ IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Neparvis 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes
sacubitrilum/valsartanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 97 mg/103 mg tablete satur 97,2 mg sakubitila un 102,8 mg valsartāna (sakubitila un valsartāna nātrija sāls kompleksa formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes
20 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Neparvis 97 mg/103 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Neparvis 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes
sacubitrilum/valsartanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 97 mg/103 mg tablete satur 97,2 mg sakubitila un 102,8 mg valsartāna (sakubitila un valsartāna nātrija sāls kompleksa formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 168 (3 kastītes pa 56) apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums: 196 (7 kastītes pa 28) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1103/007	168 apvalkotās tabletes
EU/1/16/1103/016	196 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Neparvis 97 mg/103 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA STARPIEPAKOJUMS (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Neparvis 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes
sacubitrilum/valsartanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 97 mg/103 mg tablete satur 97,2 mg sakubitila un 102,8 mg valsartāna (sakubitila un valsartāna nātrija sāls kompleksa formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Nepārdot atsevišķi.
56 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1103/007	168 apvalkotās tabletes
EU/1/16/1103/016	196 apvalkotās tablete

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Neparvis 97 mg/103 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Neparvis 97 mg/103 mg tabletes
sacubitrilum/valsartanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Neparvis 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes
Neparvis 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes
Neparvis 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes
Sakubitrils/valsartāns (*sacubitrilum/valsartanum*)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Neparvis un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Neparvis lietošanas
3. Kā lietot Neparvis
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Neparvis
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Neparvis un kādam nolūkam to lieto

Neparvis ir zāles, kas tiek sauktas par angiotensīna receptoru neprilizīna inhibitoru. Tas disociē divās aktīvās vielās – sakubitrilā un valsartānā.

Neparvis tiek lietots, lai pieaugušajiem ārstētu ilgstošu sirds mazspēju.

Šāda sirds mazspēja rodas, kad sirds vājuma dēļ tā nespēj pārsūknēt pietiekami daudz asiņu uz plaušām un citām ķermeņa daļām. Visbiežākie sirds mazspējas simptomi ir elpas trūkums, nespēks, noguruma sajūta un potīšu tūska.

2. Kas Jums jāzina pirms Neparvis lietošanas

Nelietojiet Neparvis šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret sakubitrilu, valsartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka Jums var būt alerģija pret jebkuru šo zāļu sastāvdaļu, pirms Neparvis lietošanas konsultējieties ar savu ārstu;
- ja lietojat cita veida zāles, kas tiek sauktas par angiotensīnu konvertējošā enzīma jeb ACE inhibitoriem, piemēram, enalaprilu, lisinoprilu vai ramiprilu. ACE inhibitori tiek lietoti augsta asinsspiediena vai sirds mazspējas ārstēšanai. Ja esat lietojis ACE inhibitoru, nogaidiet 36 stundas pēc pēdējās devas lietošanas, pirms sākt lietot Neparvis (skatīt “Citas zāles un Neparvis”);
- ja Jums, vai kādam no Jūsu ģimenes locekļiem, ACE inhibitora vai angiotensīna receptoru blokatora (ARB), piemēram, valsartāna, telmisartāna vai irbesartāna, lietošanas laikā ir bijusi reakcija, kas tiek saukta par angioedēmu (sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles tūska un apgrūtināta elpošana);

- ja Jums ir diabēts vai nieru darbības traucējumi, vai tiek ārstēts ar asinsspiedienu pazeminošām zālēm, kas satur aliskirēnu (skatīt “Citas zāles un Neparvis”);
- ja Jums ir smaga aknu slimība;
- ja Jums ir grūtniecība, kas ilgst vairāk nekā 3 mēnešus (ieteicams izvairīties no šo zāļu lietošanas arī agrīnā grūtniecības stadijā, skatīt “Grūtniecība un barošana ar krūti”).

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums, nelietojiet Neparvis un konsultējieties ar savu ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Neparvis lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja tiek ārstēts ar angiotensīna receptoru blokatoru jeb ARB vai aliskirēnu (skatīt “Nelietojiet Neparvis šādos gadījumos”);
- ja Jums kādreiz ir bijusi angioedēma (skatīt “Nelietojiet Neparvis šādos gadījumos” un 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”);
- ja Jums ir zems asinsspiediens, ja lietojat jebkuras asinsspiedienu pazeminošas zāles, piemēram, diurētisku līdzekli, vai ja Jums ir vemšana vai caureja, īpaši gadījumā, ja esat 65 gadus vecs un vecāks, vai ja Jums ir nieru slimība un zems asinsspiediens;
- ja Jums ir smaga nieru slimība;
- ja ciešat no organisma atūdeņošanās;
- ja Jums ir sašaurinātas nieru artērijas;
- ja Jums ir aknu slimība.

Neparvis lietošanas laikā Jūsu ārsts var veikt regulāru kālija daudzuma noteikšanu Jūsu asinīs.

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums, pirms Neparvis lietošanas par to jāinformē savs ārsts, farmaceits vai medmāsa.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzēts lietot bērniem (līdz 18 gadu vecumam). To lietošana šajā vecuma grupā nav pētīta.

Citas zāles un Neparvis

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Var būt jāmaina kādu šo zāļu deva, jāievēro citi piesardzības pasākumi vai pat jāpārtrauc to lietošana. Tas ir īpaši svarīgi, ja tiek lietotas šādas zāles:

- AKE inhibitori. Nelietojiet Neparvis vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem. Ja esat lietojis AKE inhibitoru, nogaidiet 36 stundas pēc pēdējās AKE inhibitora devas lietošanas, pirms sākt lietot Neparvis (skatīt “Nelietojiet Neparvis šādos gadījumos”). Ja pārtraucat lietot Neparvis, nogaidiet 36 stundas pēc pēdējās Neparvis devas lietošanas, pirms sākt lietot AKE inhibitoru;
- citas zāles sirds mazspējas ārstēšanai vai asinsspiediena pazemināšanai, piemēram, angiotensīna receptoru blokatori vai aliskirēns (skatīt “Nelietojiet Neparvis šādos gadījumos”);
- dažas zāles, kas tiek sauktas par statīniem un tiek lietotas augsta holesterīna līmeņa pazemināšanai, piemēram, atorvastatīns;
- sildenafilis – zāles erektilās disfunkcijas vai plaušu hipertensijas ārstēšanai;
- zāles, kas palielina kālija daudzumu asinīs; šādas zāles ir kāliju saturoši uztura bagātinātāji, kāliju saturoši sāls aizstājēji, kāliju saudzējošas zāles un heparīns;
- pretsāpju līdzekļi, kas tiek saukti par nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem jeb NPL, vai selektīvie ciklooksigenāzes-2 jeb COX-2 inhibitori. Ja lietojat kādas no šīm zālēm, ārstēšanas sākumā vai devas pielāgošanas laikā ārsts var vēlēties pārbaudīt Jūsu nieru darbību (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”);
- litijs – zāles, ko lieto dažu psihisko slimību ārstēšanai;
- furosemīds – zāles, kas pieder pie tā dēvēto urīndzenošo līdzekļu grupas, kuras lieto urīna veidošanās veicināšanai;
- nitroglicerīns – zāles stenokardijas ārstēšanai;

- daži antibiotiskie līdzekļi (rifampicīna grupas), ciklosporīni (tiek lietoti pārstādīto orgānu atgrūšanas profilaksei) vai pretvīrusu līdzekļi, kā ritonavīrs (tiek lietots HIV un AIDS ārstēšanai);
- metformīns – zāles diabēta ārstēšanai.

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums, pirms Neparvis lietošanas par to jāinformē savs ārsts vai farmaceits.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ja jūs esat grūtniece (vai Jums varētu būt iestājusies grūtniecība), pastāstiet par to savam ārstam. Parasti Jūsu ārsts Jums ieteiks pārtraukt šo zāļu lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks Neparvis vietā lietot citas zāles. Neparvis nav ieteicams lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot, ja grūtniecība ilgst vairāk nekā 3 mēnešus, jo lietošana pēc grūtniecības trešā mēneša var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam.

Barošana ar krūti

Mātēm, kuras baro ar krūti, Neparvis nav ieteicams. Ja barojat ar krūti vai plānojat barot ar krūti, pastāstiet par to savam ārstam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pirms vadīt transportlīdzekli, lietojat darbarīkus vai apkalpojat mehānismus, vai veicat modrību prasības darbības, pārliecinieties, ka zināt, ka Neparvis Jūs var ietekmēt. Ja pēc šo zāļu lietošanas jūtat reiboni vai stipru nogurumu, nevadiet transportlīdzekli, nebrauciet ar velosipēdu un neizmantojiet nekādus instrumentus vai iekārtas.

3. Kā lietot Neparvis

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Parasti Jūs sāksiet lietot pa 24 mg/26 mg vai 49 mg/51 mg divas reizes dienā (vienu tableti no rīta un otru vakarā). Ārsts precīzi noteiks Jums nepieciešamo sākumdevu, ņemot vērā Jūsu agrāk lietotās zāles. Vēlāk ārsts, ņemot vērā Jūsu reakciju uz ārstēšanu, pielāgos zāļu devu, līdz tiks piemeklēta Jums vispiemērotākā deva.

Parastā ieteicamā mērķa deva ir 97 mg/103 mg divas reizes dienā (viena tablete no rīta un otra vakarā).

Pacientiem, kuri lieto Neparvis var rasties zems asinsspiediens (reibonis, dezorientācija), augsts kālija līmenis asinīs (to var noteikt, kad Jūsu ārsts veic Jums asins analīzes) vai traucēta nieru darbība. Ja tas notiek, Jūsu ārsts var samazināt citu Jūsu lietoto zāļu devas, īslaicīgi samazināt Jūsu Neparvis devu vai pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Neparvis.

Tabletes jānorij, uzdzerot glāzi ūdens. Neparvis varat lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Ja esat lietojis Neparvis vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat ieņēmis pārāk daudz Neparvis tablešu vai ja Jūsu tabletes ir ieņēmis kāds cits, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Ja Jums ir izteikts reibonis un/vai ģīboņi, pēc iespējas drīzāk informējiet par to savu ārstu un apgulieties.

Ja esat aizmirsis lietot Neparvis

Ieteicams savas zāles katru dienu lietot vienā un tajā pašā laikā. Tomēr tad, ja esat aizmirsis ieņemt devu, Jums vienkārši parastajā laikā jāieņem nākamā deva. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Neparvis

Neparvis lietošanas pārtraukšana var pasliktināt Jūsu stāvokli. Ja vien to nav ieteicis Jūsu ārsts, nepārtrauciet savu zāļu lietošanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas.

- Pārtrauciet Neparvis lietošanu un nekavējoties izsauciet neatliekamo medicīnisko palīdzību, ja ievērojat lūpu, mēles un/vai rīkles tūska, kas var apgrūtināt elpošanu. Tās var būt angioedēmas pazīmes (retākas blakusparādības – var rasties ne vairāk kā vienu no 100 cilvēkiem).

Citas iespējamās blakusparādības

Ja kāda no tālāk uzskaitītajām blakusparādībām kļūst smaga, informējiet par tām savu ārstu vai farmaceitu.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā vienam no 10 cilvēkiem):

- zems asinsspiediens (reibonis, pirmsģīboņa sajūta);
- augsts kālija līmenis asinīs (redzams asins analīzēs);
- pavājināta nieru darbība (nieru darbības traucējumi).

Bieži (var rasties ne vairāk kā vienam no 10 cilvēkiem):

- klepus;
- reibonis;
- caureja;
- pazemināts sarkano asinsķermenīšu līmenis (redzams asins analīzēs);
- nogurums;
- (akūta) nieru mazspēja (smagi nieru darbības traucējumi);
- zems kālija līmenis asinīs (redzams asins analīzēs);
- galvassāpes;
- ģībonis;
- vājums;
- slikta dūša;
- zems asinsspiediens (reibonis, dezorientācija) pēc piecelšanās kājās no sēdus vai guļus stāvokļa;
- gastrīts (kuņģa sāpes, slikta dūša);
- griešanās sajūta;
- zems glikozes līmenis asinīs (redzams asins analīzēs).

Retāk (var rasties ne vairāk kā vienam no 100 cilvēkiem):

- alerģiska reakcija ar izsitumiem un niezi;
- reibonis pēc piecelšanās kājās no sēdus vai guļus stāvokļa.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Neparvis

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „EXP”.

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Nelietojiet nevienu Neparvis iepakojumu, kas ir bojāts vai ar redzamām atvēršanas pazīmēm.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Neparvis satur

- Aktīvās vielas ir sakubitrils un valsartāns.
 - Katra 24 mg/26 mg apvalkotā tablete satur 24,3 mg sakubitrila un 25,7 mg valsartāna (sakubitrila un valsartāna nātrija sāls kompleksa formā).
 - Katra 49 mg/51 mg apvalkotā tablete satur 48,6 mg sakubitrila un 51,4 mg valsartāna (sakubitrila un valsartāna nātrija sāls kompleksa formā).
 - Katra 97 mg/103 mg apvalkotā tablete satur 97,2 mg sakubitrila un 102,8 mg valsartāna (sakubitrila un valsartāna nātrija sāls kompleksa formā).
- Citas tabletes kodola sastāvdaļas ir mikrokristāliska celuloze, mazaizvietota hidroksipropilceluloze, krosповidons, magnija stearāts, talks un koloidālais bezūdens silīcija dioksīds.
- 24 mg/26 mg un 97 mg/103 mg tabletes apvalks satur hipromelozi, titāna dioksīdu (E171), makrogolu 4000, talku, sarkano dzelzs oksīdu (E172) un melno dzelzs oksīdu (E172).
- 49 mg/51 mg tabletes apvalks satur hipromelozi, titāna dioksīdu (E171), makrogolu 4000, talku, sarkano dzelzs oksīdu (E172) un dzeltenu dzelzs oksīdu (E172).

Neparvis ārējais izskats un iepakojums

Neparvis 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes ir violeti baltas ovālas tabletes ar uzdruku “NVR” vienā pusē un uzdruku “LZ” otrā pusē. Aptuvenais tabletes lielums: 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes ir gaiši dzeltenas ovālas tabletes ar uzdruku “NVR” vienā pusē un uzdruku “L1” otrā pusē. Aptuvenais tabletes lielums: 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes ir gaiši sārtas ovālas tabletes ar uzdruku “NVR” vienā pusē un uzdruku “L11” otrā pusē. Aptuvenais tabletes lielums: 15,1 mm x 6,0 mm.

Šīs tabletes ir pieejamas PVH/PVDH/alumīnija blisteros pa 14, 20, 28 vai 56 tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumos pa 196 tabletēm (7 kastītes pa 28 tabletēm). 49 mg/51 mg un 97 mg/103 mg tabletes ir pieejamas arī vairāku kastīšu iepakojumos pa 168 tabletēm (3 kastītes pa 56 tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

Ražotājs

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nuremberg

Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

Belgiē/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.
Tel: +34 91 375 62 30

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>