

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta

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

Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta

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

Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta

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

Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta

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

Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Szívégtelenség felnőtteknél

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

Szívégtelenség gyermekeknél és serdülőknél

A Neparvis a tünetekkel járó, bal kamrai szisztolés dysfunctióval társuló krónikus szívégtelenségben szenvedő, egy éves vagy idősebb gyermekek és serdülők kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Általános szempontok

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

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

Ha egy dózis kimarad, a betegnek a következő dózist annak előírt időpontjában kell bevennie.

Szívégtelenség felnőtteknél

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

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

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

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

Szívelégtelenség gyermekeknél és serdülőknél

Az 1. táblázat ismerteti a gyermekek és serdülők számára javasolt dózist. A javasolt dózist szájon át kell bevenni, naponta kétszer. A dózist 2 – 4 hetenként emelni kell a céldózisig, a beteg toleranciájától függően.

A Neparvis filmtablettát nem alkalmazhatják 40 kg alatti testtömegű gyermekek. Az ilyen betegek számára a Neparvis granulátum áll rendelkezésre.

1. táblázat Javasolt dózisbeállítás

A beteg testtömege	Naponta kétszeri alkalmazásra			
	A kezdő dózis fele*	Kezdő dózis	Köztes dózis	Céldózis
40 kg alatti testtömegű gyermekek és serdülők	0,8 mg/ttkg [#]	1,6 mg/ttkg [#]	2,3 mg/ttkg [#]	3,1 mg/ttkg [#]
40 kg-os vagy annál nehezebb, de 50 kg alatti testtömegű gyermekek és serdülők	0,8 mg/ttkg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Legalább 50 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* A kezdő dózis fele javasolt azoknak a betegeknek, akik eddig még nem szedtek ACE-gátlót vagy ARB-t, illetve kis dózisban alkalmaztak ilyen gyógyszereket; vesekárosodásban szenvedő betegeknek (becsült glomeruláris filtrációs ráta [estimated glomerular filtration rate, eGFR] < 60 ml/perc/1,73 m²); és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd a Különleges betegcsoportok részt).

[#]A 0,8 mg/ttkg, 1,6 mg/ttkg, 2,3 mg/ttkg és 3,1 mg/ttkg a szakubitrit és a valzartán együttes mennyiségére vonatkozik, amely a granulátum gyógyszerformájú készítmény alkalmazásával adható be.

A jelenleg ACE-gátlót vagy ARB-t nem szedő, vagy ezekből a gyógyszerekből kis dózisokat szedő betegek számára a kezdő dózis fele ajánlott. 40 kg és kevesebb mint 50 kg közötti testtömegű gyermekek és serdülők esetén a granulátum gyógyszerforma adásával megvalósítható, naponta kétszer 0,8 mg/ttkg-os kezdő dózis javasolt. A terápia megkezdése után a dózist az 1. táblázatban javasolt dózistitralás szerint kell a szokásos kezdő dózisig emelni és 3 – 4 hetenként módosítani szükséges.

Például egy 25 kg testtömegű, ACE-gátlót eddig még nem alkalmazó gyermeknél vagy serdülőnél a szokásos kezdő dózis felével kell megkezdeni a kezelést – ez naponta kétszer 20 mg-nak (25 kg × 0,8 mg/ttkg) felel meg – a granulátum gyógyszerforma alkalmazásával. Az egész kapszulák ennek leginkább megfelelő számára kerekítve ez 2 db 6 mg/6 mg-os szakubitrit/valzartán kapszulát jelent naponta kétszer.

A kezelést nem szabad elkezdni azoknál a betegeknél, akiknek a szérum káliumszintje > 5,3 mmol/l, vagy akiknek a szisztolés vérnyomása nem éri el az adott beteg életkora esetében megfelelő érték 5. percentilisét. Ha a betegeknél tolerabilitási problémákat észlelnek (az adott beteg életkora esetében megfelelő érték 5. percentilisénél kisebb szisztolés vérnyomás, tünetekkel járó hypotonia, hyperkalaemia, veseműködési zavar), az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek módosítása, vagy a Neparvis dózisának átmeneti csökkentése vagy a Neparvis-kezelés abbahagyása javasolt (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

A dózisnak összhangban kell lennie az idős beteg vesefunkciójával.

Vesekárosodás

Enyhe fokú vesekárosodás esetén (eGFR 60 – 90 ml/perc/1,73 m²) nem szükséges a dózis módosítása.

Közepesen súlyos fokú vesekárosodás esetén (eGFR 30 – 60 ml/perc/1,73 m²), a kezdő dózis felének alkalmazását kell mérlegelni. Mivel nagyon korlátozott mennyiségű a klinikai tapasztalat a súlyos fokú vesekárosodással (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²) (lásd 5.1 pont), a Neparvis-t óvatosan kell alkalmazni, és a kezdő dózis felének alkalmazása javasolt. 40 kg és kevesebb mint 50 kg közötti testtömegű gyermekek és serdülők esetében naponta kétszer 0,8 mg/ttkg-os kezdő dózis javasolt, ami a granulátum gyógyszerforma alkalmazásával valósítható meg. A terápia megkezdése után a dózist a javasolt dózistitrálás szerint kell emelni 2 – 4 hetenként.

A végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekkel nincs tapasztalat, és a Neparvis alkalmazása nem javasolt.

Májkárosodás

Ha a Neparvis-t enyhe fokú májkárosodás esetén (Child-Pugh A stádium) adják, nem szükséges a dózis módosítása.

Korlátozott mennyiségű a klinikai tapasztalat a közepesen súlyos fokú májkárosodással (Child-Pugh B stádium) vagy az olyan betegekkel, akiknél a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT, ASAT)/ glutamát-piruvát-transzamináz (GPT, ALAT) értékei több mint kétszeresen meghaladják a normálérték felső határát. A Neparvis-t ezeknél a betegeknél óvatosan kell alkalmazni, és a kezdő dózis felét javasolt alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont). 40 kg és kevesebb mint 50 kg közötti testtömegű gyermekek és serdülők esetében naponta kétszer 0,8 mg/ttkg kezdő dózis javasolt, ami a granulátum gyógyszerforma alkalmazásával valósítható meg. A terápia megkezdése után a dózist a javasolt dózistitrálás szerint kell emelni 2 – 4 hetenként.

A súlyos májkárosodásban, biliaris cirrhosisban vagy cholestasisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium) a Neparvis ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

A Neparvis biztonságosságát és hatásosságát 1 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Neparvis adható étkezés közben vagy attól függetlenül (lásd 5.2 pont). A tablettát egy pohár vízzel kell lenyelni. Nem ajánlott szétörni vagy összezúzni a tablettákat.

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

- Az angiooedema fokozott kockázata miatt a szakubitril/valzartán és egy ACE-gátló kombinációja ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A szakubitril/valzartán-kezelést tilos elkezdni az ACE-gátló-kezelés utolsó adagjának bevételeét követő 36 órán belül. Amennyiben a szakubitril/valzartán-kezelés leállításra kerül, az ACE-gátló-kezelés nem kezdhető el a szakubitril/valzartán utolsó adagját követő 36 órán belül (lásd 4.2, 4.3 és 4.5 pont).
- A szakubitril/valzartán direkt renin-inhibitorokkal, például aliszkirénnel történő kombinációja nem javasolt (lásd 4.5 pont). A szakubitril/valzartán aliszkirén-tartalmú gyógyszerekkel történő kombinációja ellenjavallt a diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (eGFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.3 és 4.5 pont).
- A Neparvis valzartánt tartalmaz, ezért nem szabad egyidejűleg alkalmazni másikkal, ARB-tartalmú gyógyszerrel (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Hypotonia

A kezelést nem szabad elkezdni, csak akkor, ha a szisztolés vérnyomás felnőtteknél ≥ 100 Hgmm, illetve gyermekeknél és serdülőknél, ha a szisztolés vérnyomás a beteg életkora szerinti érték 5. percentilise vagy azt meghaladja. Olyan betegeket nem vizsgáltak, akiknek a szisztolés vérnyomása alacsonyabb ezeknél az értékeknél (lásd 5.1 pont). A klinikai vizsgálatok során a szakubitril/valzartánnal kezelt felnőtteknél tünetekkel járó hypotoniáról számoltak be (lásd 4.8 pont), különösen a ≥ 65 éves betegeknél, a vesebetegségben szenvedő betegeknél, valamint az alacsony szisztolés vérnyomású betegeknél (< 112 Hgmm). A kezelés elkezdésekor vagy a szakubitril/valzartán dózisának beállítása alatt a vérnyomást rutinszerűen ellenőrizni kell. Ha hypotonia alakul ki, a szakubitril/valzartán dózisának átmeneti csökkentése vagy alkalmazásának abbahagyása javasolt (lásd 4.2 pont). A diuretikumok, az egyidejűleg alkalmazott vérnyomáscsökkentők dózisának módosítása és a hypotonia egyéb okainak (pl. hypovolaemia) a kezelése mérlegelendő. Nagyobb valószínűséggel alakul ki tünetekkel járó hypotonia, ha a betegnek volumenhiánya volt, például vízhajtó kezeléstől, a sóbevitel korlátozásától, hasmenéstől vagy hányástól. A szakubitril/valzartán-kezelés elkezdése előtt a nátrium- és/vagy volumen-depléciót korrigálni kell, ugyanakkor az ilyen, korrekcióra irányuló intézkedések esetén körültekintően mérlegelni kell a volumen-túlterhelés kockázatát is.

Vesekárosodás

A szívelégtelenségben szenvedő betegek vizsgálata mindig ki kell terjedjen a vesefunkció értékelésére is. Enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodás esetén nagyobb a hypotonia kialakulásának kockázata (lásd 4.2 pont). Nagyon korlátozott mennyiségű a klinikai tapasztalat a súlyos fokú vesekárosodással (becsült GFR < 30 ml/perc/1,73 m²), és ezeknél a betegeknél lehet a legnagyobb a hypotonia kockázata (lásd 4.2 pont). A végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekkel nincs tapasztalat, és a szakubitril/valzartán alkalmazása nem javasolt.

A veseműködés romlása

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

Hyperkalaemia

A kezelést nem szabad elkezdni, ha a szérumban káliumszintje $> 5,4$ mmol/l felnőtteknél, valamint $> 5,3$ mmol/l gyermekeknél és serdülőknél. A szakubitril/valzartán alkalmazása a hyperkalaemia fokozott kockázatával járhat, noha hypokalaemia is előfordulhat (lásd 4.8 pont). A szérumban káliumszintjének monitorozása javasolt, különösen azoknál a betegeknél, akiknek olyan kockázati tényezőik vannak, mint a vesekárosodás, a diabetes mellitus vagy a hypoaldosteronizmus, vagy akik káliumban gazdag étrendet tartanak, vagy akik mineralokortikoid-antagonistákat kapnak (lásd 4.2 pont). Ha a betegeknél klinikailag jelentős hyperkalaemiát észlelnek, az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek lecserélése, a kezelés leállítása vagy a dózis átmeneti csökkentése javasolt. Ha a szérumban káliumszintje $> 5,4$ mmol/l, mérlegelni kell a kezelés abbahagyását.

Angiooedema

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

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

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

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

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval, többek között a valzartánnal kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását követően megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, a szakubitril/valzartán-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

Betegek arteria renalis szűkülettel

A szakubitril/valzartán emelheti a vér karbamidszintjét és a szérumban kreatininszintet is azoknál a betegeknél, akiknek egyoldali vagy kétoldali arteria renalis szűkületük van. Elővigyázatosság szükséges és a vesefunkció monitorozása javasolt azoknál a betegeknél, akiknek arteria renalis szűkületük van.

New York Heart Association (NYHA) IV-es funkcionális stádiumú betegek

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

B-típusú natriureticus peptid

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

Májkárosodásban szenvedő betegek

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

Pszichiátriai kórképek

A szakubitrit/valzartán alkalmazását összefüggésbe hozták pszichiátriai eseményekkel, például hallucinációkkal, paranoiával és pszichotikus eseményekhez kapcsolódó alvászavarokkal. Amennyiben a beteg ilyen eseményeket tapasztal, meg kell fontolni a szakubitrit/valzartán-kezelés abbahagyását.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 97 mg/103 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Ellenjavallathoz vezető kölsönhatások

ACE-gátlók

A szakubitrit/valzartán ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel a neprilizin (NEP) és az ACE egyidejű gátlása növelheti az angiooedema kockázatát. A szakubitrit/valzartán-kezelést tilos elkezdni az ACE-gátló kezelés utolsó adagjának bevitelét követő 36 órán belül. Az ACE-gátló kezelést tilos elkezdni a szakubitrit/valzartán utolsó adagját követő 36 órán belül (lásd 4.2 és 4.3 pont).

Aliszkirén

A szakubitrit/valzartán aliszkirén-tartalmú gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (eGFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.3 pont). A szakubitrit/valzartán direkt renin-inhibitorokkal, például aliszkirénnel történő kombinációja nem javasolt (lásd 4.4 pont). A szakubitrit/valzartán és aliszkirén kombináció potenciálisan a mellékhatások, mint a hypotonia, a hyperkalaemia és a csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenséget is) nagyobb gyakoriságával jár (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Kölsönhatások, melyek miatt az egyidejű alkalmazás nem javasolt

A szakubitrit/valzartán valzartánt tartalmaz, ezért nem szabad egyidejűleg alkalmazni másik, ARB-tartalmú gyógyszerrel (lásd 4.4 pont).

Elővigyázatosságot igénylő kölsönhatások

OATP1B1- és OATP1B3-szubsztrátok, pl. sztatinok

In vitro adatok azt mutatják, hogy a szakubitrit gátolja az OATP1B1 és OATP1B3 transzportereket. Ezért a Neparvis növelheti az OATP1B1- és OATP1B3-szubsztrátok, mint például a sztatinok szisztémás expozícióját. A szakubitrit/valzartán egyidejű alkalmazása akár 2-szeresére növelte az atorvasztatin és metabolitjainak C_{max}-értékét, és akár 1,3-szeresére az AUC-értékét. A szakubitrit/valzartán és a sztatinok egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. A szimvasztatin és a Neparvis egyidejű alkalmazásakor nem észleltek klinikailag jelentős kölsönhatást.

PDE5-inhibitorok, beleértve a szildenafil is

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

Kálium

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

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

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

Lítium

Angiotenzin-konvertáló enzim gátlók vagy angiotenzin II-receptor antagonisták, köztük a szakubitrit/valzartán, és lítium egyidejű alkalmazása kapcsán beszámoltak a szérumban lítiumkoncentrációjának reverzibilis emelkedéséről és toxicitás kialakulásáról. Ezért ez a kombináció nem javasolt. Ha a kombináció szükséges, a szérumban lítiumszint körültekintő monitorozása javasolt. Ha vízhajtót is alkalmaznak, a lítium-toxicitás kockázata tovább növekedhet.

Furoszemid

A szakubitrit/valzartán és a furoszemid egyidejű alkalmazása nem volt hatással a szakubitrit/valzartán farmakokinetikai tulajdonságaira, de 50%-kal csökkentette a furoszemid C_{max} -értékét, és 28%-kal az AUC-értékét. Miközben nem volt jelentős változás a vizelettérfogásban, a nátrium vizelettel történő excretiója az egyidejű alkalmazás után 4 órán belül és 24 órán belül csökkent. A furoszemid átlagos napi dózisa a PARADIGM-HF vizsgálat megkezdésétől annak végéig változatlan volt a szakubitrit/valzartánnal kezelt betegeknél.

Nitrátok, pl. nitroglicerín

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

OATP- és MRP2-transzporterek

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

Metformin

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

Nem jelentős kölcsönhatás

Nem észleltek klinikailag jelentős kölcsönhatásokat, amikor a szakubitril/valzartánt digoxinnal, warfarinnal, hidroklorotiaziddal, amlodipinnel, omeprazollal, karvedilollal vagy levonorgesztrel/etinil-ösztadiol kombinációval adták egyidejűleg.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

Valzartán

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

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

Szakubitril

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

Szakubitril/valzartán

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

Szoptatás

Korlátozott mennyiségű adat azt mutatja, hogy a szakubitril és aktív metabolitja, az LBQ657 nagyon kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe – a becsült relatív csecsemő dózis 0,01% a szakubitril és 0,46% az aktív metabolit (LBQ657) esetében –, ha a szoptató nőknél naponta kétszer 24 mg/26 mg szakubitril/valzartán-dózis formájában alkalmazzák. Ugyanezen adatok szerint a valzartán mennyisége a kimutathatósági határérték alatt volt. Nincs elegendő információ a szakubitril/valzartán újszülöttre/csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez. Az anyatejjel táplált újszülötteknél/csecsemőknél jelentkező mellékhatások potenciális kockázata miatt a Neparvis alkalmazása szoptató nők esetében nem javasolt.

Termékenység

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

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

A szakubitril/valzartán kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésakor figyelembe kell venni, hogy alkalmanként szédülés vagy fáradtság előfordulhat.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A szakubitril/valzartán-kezelés alatt leggyakrabban jelentett mellékhatás felnőtteknél a hypotonia (17,6%), a hyperkalaemia (11,6%) és a vesekárosodás (10,1%) volt (lásd 4.4 pont). A szakubitril/valzartánnal kezelt betegeknél angiooedemáról (0,5%) számoltak be (lásd a Kiválasztott mellékhatások leírása részt).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

2. táblázat A mellékhatások felsorolása

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

*Lásd kiválasztott mellékhatások leírása.

**A hallási és látási hallucinációkat beleértve.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Angiooedema

A szakubitril/valzartánnal kezelt betegeknek angiooedemáról számoltak be. A PARADIGM-HF vizsgálatban angiooedemát a szakubitril/valzartánnal kezelt betegek 0,5%-ánál, míg az enalaprillal kezelt betegek 0,2%-ánál jelentettek. Az angiooedema nagyobb előfordulási gyakoriságát észlelték a szakubitril/valzartánnal kezelt (2,4%) és az enalaprillal kezelt (0,5%) fekete bőrű betegeknek (lásd 4.4 pont).

Hyperkalaemia és szérumszint

A PARADIGM-HF vizsgálatban a szakubitril/valzartánnal kezelt betegeknek hyperkalaemiáról 11,6%-nál és 5,4 mmol/l feletti szérumszint koncentrációról 19,7%-nál, míg az enalaprillal kezelt betegek esetében 14,0%-nál és 21,1%-nál számoltak be.

Vérnyomás

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

Vesekárosodás

A PARADIGM-HF vizsgálatban vesekárosodásról számoltak be a szakubitril/valzartánnal kezelt betegek 10,1%-ánál és az enalaprillal kezelt betegek 11,5%-ánál.

Gyermekek és serdülők

A PANORAMA-HF vizsgálatban a szakubitril/valzartán biztonságosságát enalaprillal összehasonlítva egy randomizált, aktív kontrollos, 52 hetes vizsgálatban tanulmányozták, amelyben 375, szívelégtelenségben (heart failure, HF) szenvedő, 1 hónapos és < 18 éves közötti életkorú gyermek és serdülő vett részt. A hosszú távú, nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatba (PANORAMA-HF OLE) bevont 215 beteget 2,5 évig (medián érték), de legfeljebb 4,5 évig kezelték. Mindkét vizsgálatban hasonló biztonságossági profilt figyeltek meg, mint felnőtt betegeknek. Az 1 hónapos és < 1 éves korú betegek körében korlátozottan álltak rendelkezésre biztonságossági adatok.

Korlátozottan állnak rendelkezésre biztonságossági adatok közepesen súlyos májkárosodásban, illetve közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő gyermekeknek és serdülőknek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladozás

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

A szakubitril/valzartán vérnyomáscsökkentő hatásai miatt a hypotónia a túladozás legvalószínűbb tünete. Tüneti kezelést kell alkalmazni.

Magas fehérjekompatibilitása miatt nem valószínű, hogy ez a gyógyszer haemodialysissel eltávolítható (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A renin-angiotenzin rendszerre ható készítmények, angiotenzin II-receptor-blokkolók (ARB), egyéb kombinációk, ATC kód: C09DX04

Hatásmechanizmus

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

A valzartán azáltal gátolja az angiotenzin II káros cardiovascularis és renalis hatásait, hogy szelektíven blokkolja az AT1-receptort, és ezen kívül gátolja az angiotenzin II-dependens aldoszteron felszabadulást is. Ez megelőzi a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer tartós aktivációját, ami vasoconstrictiót, renalis nátrium- és folyadékretenciót, a sejtnövekedés és -proliferáció aktiválódását, valamint következményes maladaptív cardiovascularis remodellinget eredményezhet.

Farmakodinámiás hatások

A szakubitril/valzartán farmakodinámiás hatásait egyszeri és többszöri dózisok alkalmazása után értékelték egészséges alanyoknál és szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, és konzisztensek az egyidejű neprilizin-gátlással és RAAS-blokáddal. Egy, csökkent ejekciós frakciójú (HFrEF) betegekkel végzett, 7 napos, valzartán-kontrollos vizsgálatban a szakubitril/valzartán adása a natriuresis kezdeti emelkedését, emelkedett vizelet cGMP-szintet, illetve a pro-atrialis natriureticus peptid közepső szakaszának (MR-proANP) és az N-terminális prohormon agyi natriureticus peptid (NT-proBNP) plazmaszintjének csökkenését eredményezte a valzartánhoz képest. Egy, csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben szenvedő betegekkel végzett 21 napos vizsgálatban a szakubitril/valzartán a kiindulási szinthez képest jelentősen növelte a vizelet atrialis natriureticus peptid- és a cGMP-, valamint a plazma cGMP-szintet, és csökkentette a plazma NT-proBNP-, aldoszteron- és endothelin-1-szintet. Blokkolta még az AT1-receptort, amit az emelkedett plazma renin-aktivitás és plazma renin-koncentráció bizonyít. A PARADIGM-HF vizsgálatban a szakubitril/valzartán az enalaprilhoz képest csökkentette a plazma NT-proBNP-, és növelte a plazma agyi natriureticus peptid (BNP)- és a vizelet cGMP-szintet. A PANORAMA-HF vizsgálatban az NT-proBNP-szintjének csökkenését figyelték meg a 4. és a 12. héten szakubitril/valzartán alkalmazásakor (40,2% és 49,8%) és enalapril alkalmazásakor (18,0% és 44,9%) a kiindulási értékhez képest. Az NT-proBNP szintje tovább csökkent a vizsgálat ideje alatt, a csökkenés mértéke az 52. héten 65,1% volt szakubitril/valzartán alkalmazásakor és 61,6% volt enalapril alkalmazásakor, a kiindulási értékhez képest. A B-típusú natriureticus peptid nem megfelelő biológiai markere a szívelégtelenségnek a szakubitril/valzartánnal kezelt betegeknél, mivel a BNP egy neprilizin-szubsztrát (lásd 4.4 pont). Az NT-proBNP nem neprilizin-szubsztrát, ezért ez egy megfelelőbb biológiai marker.

Egy egészséges férfi vizsgálati alanyokon a QTc-értékelő alapos klinikai vizsgálatban a szakubitril/valzartán egyszeri 194 mg szakubitril/206 mg valzartán és 583 mg szakubitril/617 mg valzartán dózisainak nem volt hatása a szív repolarizációjára.

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

PARADIGM-HF

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

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

A betegeknek abba kellett hagyniuk az aktuális ACE-gátló vagy ARB-kezelést, és be kellett lépniük egy szekvenciális, egyszeresen vak bevezetési időszakba, ami alatt naponta kétszer 10 mg enalapril-kezelést kaptak, amit egy egyszeresen vak, napi kétszeri 100 mg szakubitril/valzartán-kezelés követett, melyet naponta kétszer 200 mg-ra emeltek fel (az ez alatt az időszak alatti abbahagyást lásd a 4.8 pontban). Ezután, a vizsgálat kettős vak időszakában, randomizálták őket, ami alatt vagy 200 mg szakubitril/valzartánt vagy 10 mg enalapril kaptak, naponta kétszer [szakubitril/valzartán (n = 4209); enalapril (n = 4233)].

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

A szakubitril/valzartán-csoportban a betegek 76%-a kapta a kitűzött, napi kétszeri 200 mg-os dózisú kezelést a vizsgálat végén (az átlagos napi adag 375 mg). Az enalapril-csoportban a betegek 75%-a kapta a kitűzött, napi kétszeri 10 mg-os dózisú kezelést a vizsgálat végén (az átlagos napi adag 18,9 mg).

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

Ezt a kockázatcsökkenést konzekvensen megfigyelték a következők szerinti alcsoportokban: nem, életkor, rassz, földrajzi elhelyezkedés, NYHA stádium (II/III), ejekciós frakció, vesefunkció, az anamnézisben szereplő diabetes vagy hypertonia, korábbi szívelégtelenség kezelése és pitvarfibrillatio.

A szakubitril/valzartán az ösztmortalitás 2,8%-os, jelentős csökkenésével javította a túlélést (szakubitril/valzartán 17%, enalapril 19,8%). A relatív kockázatcsökkenés 16%-os volt az enalaprilhoz képest (lásd 3. táblázat).

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

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

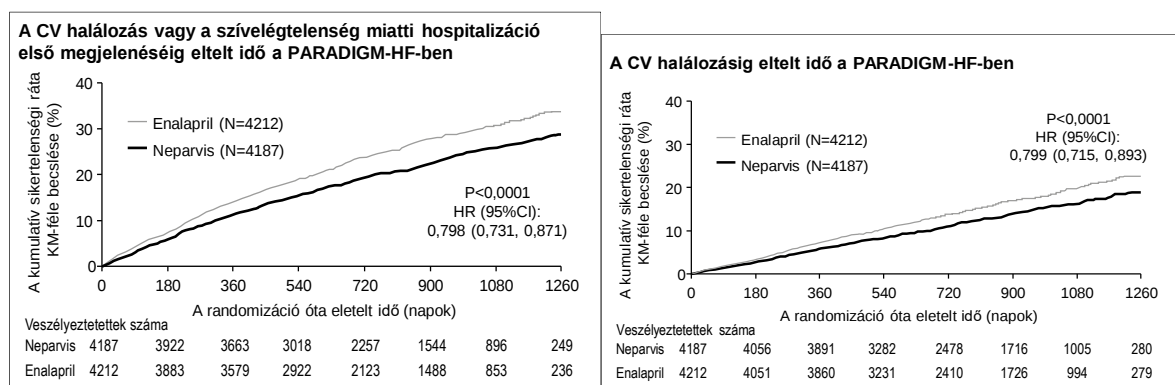
*Az elsődleges végpont definíciója a cardiovascularis eredetű halálozás vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció első eseményéig eltelt idő volt.

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

***Egyoldalas p-érték.

[#]Teljes analízis halmaz.

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



TITRATION

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

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

Gyermekek és serdülők

PANORAMA-HF

A PANORAMA-HF elnevezésű, III. fázisú, nemzetközi, randomizált, kettős vak vizsgálatban a szakubitril/valzartánt enalaprillal hasonlították össze 375, 1 hónap és < 18 év közötti életkorú, szisztémás bal kamrai szisztolés dysfunctio miatt szívégtelenségben szenvedő ($LVEF \leq 45\%$ vagy frakcionális rövidülés $\leq 22,5\%$) betegnél. Az elsődleges cél annak megállapítása volt, hogy a szakubitril/valzartán felülmúlja-e az enalapril szívégtelenségben szenvedő gyermekek és serdülők körében 52 hetes kezelési idő során a 'global rank' végpontrendszer alapján. A 'global rank' végpontrendszerben az elsődleges végpontot úgy határozták meg, hogy rangsorolták a betegeket (a legrosszabbtól a legjobb kimenetelig) a klinikai események, például a halál, gépi életfunkció-támogatás megkezdése, sürgős szívatültetési várólistára kerülés, a szívégtelenség rosszabbodása, a funkcionális kapacitás mérőszámai (NYHA/ROSS pontszám), valamint a szívégtelenség beteg által jelentett tünetei (a beteg általános benyomásának skálája [Patient Global Impression Scale, PGIS]) szerint. Nem vehettek részt a vizsgálatban szisztémás jobb kamrai betegségben szenvedő, illetve egyetlen szívkamrával rendelkező betegek, valamint restriktív vagy hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő betegek. A szakubitril/valzartán fenntartó céldózisa naponta kétszer 2,3 mg/ttkg volt 1 hónapos és < 1 éves közötti életkorú gyermekeknél, továbbá naponta kétszer 3,1 mg/ttkg volt 1 – < 18 éves betegeknél, a maximális dózis naponta kétszer 200 mg volt. Az enalapril fenntartó céldózisa naponta kétszer 0,15 mg/ttkg volt 1 hónapos és < 1 éves közötti életkorú gyermekeknél, továbbá naponta kétszer 0,2 mg/ttkg volt 1 – < 18 éves betegeknél, a maximális dózis naponta kétszer 10 mg volt.

A vizsgálatban 9 beteg életkora volt 1 hónap és < 1 év közötti, 61 beteg életkora volt 1 év és < 2 év közötti, 85 beteg életkora volt 2 és < 6 év közötti, valamint 220 beteg életkora volt 6 és < 18 év közötti. Kiinduláskor a NYHA/ROSS I. osztályba tartozott a betegek 15,7%-a, a II. osztályba a betegek 69,3%-a, a III. osztályba a betegek 14,4%-a és a IV. osztályba a betegek 0,5%-a. Az átlagos LVEF 32% volt. A szívelégtelenség leggyakoribb alapbetegségként fennálló oka cardiomyopathiával összefüggő volt (63,5%). A vizsgálatban való részvétel előtt a betegeket leggyakrabban ACE-gátlókkal/ARB-kkel (93%), béta-blokkolókkal (70%), aldoszteron-antagonistákkal (70%) és diuretikumokkal (84%) kezelték.

A 'global rank' végpontrendszerben az elsődleges végpont Mann–Whitney esélye 0,907 volt (95%-os CI: 0,72, 1,14), ami számszerűleg a szakubitril/valzartán számára kedvezőbb (lásd 4. táblázat). A szakubitril/valzartán és az enalapril hasonló, klinikailag releváns mértékben javította a NYHA/ROSS besorolás és a PGIS pontszám másodlagos végpontjait a kiinduláshoz képest. Az 52. héten a NYHA/ROSS funkcionális osztályba sorolás a kiinduláshoz képest a következők szerint változott a szakubitril/valzartán, illetve enalapril kapó betegeknél: javult 37,7% és 34,0% esetében; nem változott 50,6% és 56,6% esetében; rosszabbodott 11,7% és 9,4% esetében. Hasonlóképpen a PGIS pontszám a következők szerint változott a kiinduláshoz képest szakubitril/valzartán, illetve enalapril kapó betegeknél: javult 35,5% és 34,8% esetében; nem változott 48,0% és 47,5% esetében; rosszabbodott 16,5% és 17,7% esetében. Az NT-proBNP szintje számottevően csökkent a kiinduláshoz képest mindkét kezelési csoportban. Az NT-proBNP szintjének Naparvis alkalmazásával elért csökkenésének nagyságrendje hasonló volt a PARADIGM-HF vizsgálat során, szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegeknél megfigyelthez. A szakubitril/valzartán javította a kimeneteket és csökkentette az NT-proBNP-szintet a PARADIGM-HF vizsgálatban, az NT-proBNP-szint csökkenését a PANORAMA-HF vizsgálat során a kiinduláshoz képest bekövetkezett tüneti és funkcionális javulással együttesen megbízható alapnak tekintették ahhoz, hogy szívelégtelenségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél is klinikai előnyöket állapítsanak meg. Túlságosan kevés volt az 1 évesnél fiatalabb beteg ahhoz, hogy értékelni lehessen a szakubitril/valzartán hatásosságát ebben a korcsoportban.

4. táblázat A kezelés hatása a 'global rank' végpontrendszerben az elsődleges végpont tekintetében a PANORAMA-HF vizsgálatban

	Szakubitril/valzartán N=187	Enalapril N=188	Kezelés hatása
A 'global rank' végpontrendszerben az elsődleges végpont	Kedvező kimenetel valószínűsége (%)	Kedvező kimenetel valószínűsége (%)	Esély** (95%-os CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

*Az adott kezelésre vonatkozó kedvező kimenetel valószínűségének becslése, illetve a Mann–Whitney valószínűség (Mann–Whitney probability, MWP) becslése a győzelmek százalékos értékének a 'global rank' pontszám párosított összehasonlításán alapult a szakubitril/valzartánnal kezelt betegeknél, illetve az enalaprillal kezelt betegeknél (minden magasabb pontérték egy győzelemnek, minden egyenlő pontszám fél győzelemnek számít).

**A Mann–Whitney esély számításához az enalapril becsült MWP értékét elosztották a szakubitril/valzartán becsült MWP értékével; a < 1 értékű esély a szakubitril/valzartán előnyösségét, a > 1 értékű esély pedig az enalapril előnyösségét jelzi.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A szakubitril/valzartán kombinációs készítményben lévő valzartán biohasznosulása jobb, mint a forgalomban lévő, egyéb tabletta gyógyszerformákban lévő valzartáné. A szakubitril/valzartán kombinációs készítményben lévő 26 mg, 51 mg és 103 mg valzartán a forgalomban lévő, egyéb tabletta gyógyszerformákban lévő 40 mg, 80 mg és 160 mg valzartánnal egyenértékű.

Felnőttek

Felszívódás

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

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

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

In vitro metabolizmus vizsgálatok azt mutatják, hogy a CYP450-alapú gyógyszerkölcsonhatások valószínűsége kicsi, mivel a szakubitril/valzartán CYP450-enzimek útján történő metabolizmusa korlátozott. A szakubitril/valzartán nem indukálja vagy gátolja a CYP450-enzimeket.

Elimináció

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

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

Linearitás/nonlinearitás

A szakubitritil, az LBQ657 és a valzartán farmakokinetikai tulajdonságai a szakubitritil/valzartán 24 mg szakubitritil/26 mg valzartán és 97 mg szakubitritil/103 mg valzartán közötti dózistartományában megközelítőleg lineárisak voltak.

Különleges betegcsoportok

Idősek

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

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

Enyhe – közepesen súlyos fokú májkárosodás esetén, a megfelelő egészséges vizsgálati alanyokhoz viszonyítva, a szakubitritil-expozíció sorrendben az 1,5 – 3,4-szeresére, az LBQ657-expozíció az 1,5 – 1,9-szeresére, és a valzartán-expozíció az 1,2 – 2,1-szeresére növekedett. Ugyanakkor enyhe – közepesen súlyos fokú májkárosodás esetén, a megfelelő egészséges vizsgálati alanyokhoz viszonyítva, az LBQ657 szabad koncentrációjának expozíciója sorrendben az 1,47-szorosára és 3,08-szorosára, és a valzartán szabad koncentrációjának expozíciója sorrendben az 1,09-szorosára és 2,20-szorosára növekedett. A szakubitritil/valzartánt súlyos májkárosodás esetén, biliaris cirrhosisban vagy cholestasisban szenvedő betegeknél nem vizsgálták (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A nem hatása

A szakubitritil/valzartán (szakubitritil, LBQ657 és valzartán) farmakokinetikai tulajdonságai férfiak és nők esetében hasonlóak.

Gyermekek és serdülők

A szakubitritil/valzartán farmakokinetikáját 1 hónapos és < 1 éves közötti, valamint 1 éves és < 18 éves közötti életkorú, szívelégtelenségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél elemezték; az eredmény rámutatott, hogy a szakubitritil/valzartán farmakokinetikája gyermekek és serdülők, illetve felnőttek körében hasonló.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Fertilitás, reprodukció és fejlődés

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

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

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

Egyéb preklinikai vizsgálati eredmények

Szakubitril/valzartán

A szakubitril/valzartánnak a cerebrospinalis folyadékban és agyi szövetekben lévő amiloid- β koncentrációkra gyakorolt hatásait fiatal (2 – 4 éves), két hétig szakubitril/valzartánnal (napi 24 mg szakubitril/26 mg valzartán/ttkg) kezelt makákók esetén értékelték. Ebben a vizsgálatban a makákóknál csökkentette a cerebrospinalis folyadék A β clearance-ét, a cerebrospinalis folyadék A β 1-40-, 1-42- és 1-38-szintet emelve. Ennek megfelelő A β -szint emelkedés az agyban nem volt. Egy egészséges önkéntesekkel végzett 2 hetes humán vizsgálatban nem észlelték a cerebrospinalis folyadék A β 1-40- és 1-42-szint emelkedését (lásd 5.1 pont). Ezen kívül a 39 héten át adott, napi 146 mg szakubitril/154 mg valzartán/ttkg szakubitril/valzartánnal kezelt makákók esetén nem volt agyi amiloidplakkok jelenléte utaló bizonyíték. Ugyanakkor a kvantitatív amiloid-tartalmat nem mérték ebben a vizsgálatban.

Szakubitril

A szakubitrillal kezelt fiatal patkányoknál (7 – 70 posztnatális nap) csökkenés mutatkozott az életkorfüggő csonttömeg-kialakulásban és a csont-elongációban a szakubitril aktív metabolitja, az LBQ657, a gyermekek és serdülők esetében alkalmazott, naponta kétszer 3,1 mg/ttkg-os szakubitril/valzartán klinikai dózissal megfelelő expozíciójának (AUC) hozzávetőlegesen 2-szeresénél. Nem ismert ezeknek a fiatal patkányoknál megfigyelt jelenségeknek a mechanizmusa, következésképpen azok humán gyermekekre és serdülőkre vonatkozó jelentősége sem. Egy felnőtt patkányokkal végzett vizsgálat csak minimális, a csont ásványianyag sűrűségére gyakorolt, tranzienst inhibitoros hatást mutatott, de nem mutatott hatást a csontnövekedés semmilyen más, egyéb paraméterére, ami arra utal, hogy a szakubitrilnek normális körülmények között felnőtt betegpopulációban nincs jelentős hatása a csontokra. Ugyanakkor felnőtteknél nem zárható ki a szakubitril enyhe, a csonttörés gyógyulásának korai fázisára gyakorolt, átmeneti hatása. Gyermekek és serdülők klinikai adatai (PANORAMA-HF vizsgálat) nem szolgáltattak bizonyítékkal arra vonatkozóan, hogy a szakubitril/valzartán hatással lenne a testtömegre, testmagasságra, a fej kerületére és a törések arányára. A csontsűrűséget nem mérték a vizsgálatban. A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó hosszú távú adatok (PANORAMA-HF OLE) nem szolgáltattak bizonyítékkal a szakubitril/valzartán (csontozati) növekedésre vagy törések arányára gyakorolt káros hatásaira.

Valzartán

A valzartánnal kezelt fiatal patkányoknál (7 – 70 posztnatális nap) már a napi 1 mg/ttkg-os, alacsony dózisok tartós, irreverzibilis veseelváltozásokat okoztak, amelyek tubularis nephropathiából (amit néha tubularis epithelialis necrosis kísért) és vesemedence-tágulatból álltak. Ezek a renális elváltozások az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók és az angiotenzin-II 1-es típusú receptor blokkolók várható, felfokozott farmakológiai hatását reprezentálják. Ezeket a hatásokat akkor figyelték meg, ha a patkányokat az életük első 13 napja alatt kezelték. Ez az időszak embernél a 36. gesztációs héttel esik egybe, ami embernél alkalmanként legfeljebb a fogamzás utáni 44. hétig tolódhat ki. A vese funkcionális érése embernél folytonosan megy végbe az első életév során. Ennélfogva nem lehet kizárni, hogy ennek klinikai jelentősége lehet 1 évesnél fiatalabb gyermekek esetén, noha a preklinikai adatok nem jeleznek gyógyszerbiztonsági aggályt 1 évesnél idősebb gyermekek és serdülők esetében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

mikrokristályos cellulóz;
alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropilcellulóz;
A típusú kroszpovidon;
magnézium-sztearát;
talkum;
vízmentes, kolloid szilícium-dioxid.

Filmbevonat:

Neparvis 24 mg/26 mg filmdoboz:

hipromellóz, 2910-es szubsztitúciós típus (3 mPa s);
titán-dioxid (E171);
makrogol (4000);
talkum;
vörös vas-oxid (E172);
fekete vas-oxid (E172).

Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta:

hipromellóz, 2910-es szubsztitúciós típus (3 mPa s);
titán-dioxid (E171);
makrogol (4000);
talkum;
vörös vas-oxid (E172);
sárga vas-oxid (E172);

Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta:

hipromellóz, 2910-es szubsztitúciós típus (3 mPa s);
titán-dioxid (E171);
makrogol (4000);
talkum;
vörös vas-oxid (E172);
fekete vas-oxid (E172).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PVDC buboréksomagolás.

Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta

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

Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta

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

Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta

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

Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta

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

Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. május 26.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. február 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neparvis 6 mg/6 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában
Neparvis 15 mg/16 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Neparvis 6 mg/6 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában

Négy darab, összesen 6,1 mg szakubitrilt és 6,4 mg valzartánt (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tartalmazó granulátum kapszulánként.

Neparvis 15 mg/16 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában

Tíz darab, összesen 15,18 mg szakubitrilt és 16,07 mg valzartánt (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tartalmazó granulátum kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Granulátum felnyitásra szánt kapszulában (granulátum kapszulában).

A granulátum fehér vagy halványsárga színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű és hozzávetőlegesen 2 mm átmérőjű. A granulátumok kemény kapszulában találhatók, amelyet beadás előtt fel kell nyitni.

Neparvis 6 mg/6 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában

A kapszula piros színű „04” jelöléssel ellátott, fehér színű felső részből és piros színű „NVR” jelöléssel ellátott, átlátszó alsó részből áll. Az alsó és a felső részre is egy nyíl van nyomtatva.

Neparvis 15 mg/16 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában

A kapszula piros színű „10” jelöléssel ellátott, sárga színű felső részből és piros színű „NVR” jelöléssel ellátott, átlátszó alsó részből áll. Az alsó és a felső részre is egy nyíl van nyomtatva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Szívelégtelenség gyermekeknél és serdülőknél

A Neparvis a tünetekkel járó, bal kamrai szisztolés dysfunctióval társuló krónikus szívelégtelenségben szenvedő, egy éves vagy idősebb gyermekek és serdülők kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Általános szempontok

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

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

Ha egy dózis kimarad, a betegnek a következő dózist annak előírt időpontjában kell bevennie.

Szívelégtelenség gyermekeknél és serdülőknél

Az 1. táblázat ismerteti a gyermekek és serdülők számára javasolt dózist. A javasolt dózist szájon át kell bevenni, naponta kétszer. A dózist 2 – 4 hetenként emelni kell a céldózsig, a beteg toleranciájától függően.

A legkisebb javasolt dózis 6 mg/6 mg. A dózisokat felfelé vagy lefelé lehet kerekíteni a 6 mg/6 mg-os és/vagy 15 mg/16 mg-os egész kapszulák legközelebbi kombinációjának megfelelően. A titrálási fázis során a dózis felfelé vagy lefelé kerekítése esetén oda kell figyelni, hogy a dózist fokozatosan növeljék a céldózsig.

40 kg-ot meghaladó testtömegű betegek alkalmazhatják a Neparvis filmtablettát.

1. táblázat Javasolt dózisbeállítás

A beteg testtömege	Naponta kétszeri alkalmazásra			
	A kezdő dózis fele*	Kezdő dózis	Köztes dózis	Céldózis
40 kg alatti testtömegű gyermekek és serdülők	0,8 mg/ttkg [#]	1,6 mg/ttkg [#]	2,3 mg/ttkg [#]	3,1 mg/ttkg [#]
40 kg-os vagy annál nehezebb, de 50 kg alatti testtömegű gyermekek és serdülők	0,8 mg/ttkg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Legalább 50 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* A kezdő dózis fele javasolt azoknak a betegeknek, akik eddig még nem szedtek ACE-gátlót vagy ARB-t, illetve kis dózisban alkalmaztak ilyen gyógyszereket; vesekárosodásban szenvedő betegeknek (becsült glomeruláris filtrációs ráta [estimated glomerular filtration rate, eGFR] < 60 ml/perc/1,73 m²); és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd a Különleges betegcsoportok részt).

[#]A 0,8 mg/ttkg, 1,6 mg/ttkg, 2,3 mg/ttkg és 3,1 mg/ttkg a szakubitril és a valzartán együttes mennyiségére vonatkozik, amely a granulátum gyógyszerformájú készítmény alkalmazásával adható be.

A jelenleg ACE-gátlót vagy ARB-t nem szedő, vagy ezekből a gyógyszerekből kis dózisokat szedő betegek számára a kezdő dózis fele ajánlott. 40 kg és kevesebb mint 50 kg közötti testtömegű gyermekek és serdülők esetén a granulátum gyógyszerforma adásával megvalósítható, naponta kétszer 0,8 mg/ttkg-os kezdő dózis javasolt. A terápia megkezdése után a dózist az 1. táblázatban javasolt dózistitrálás szerint kell a szokásos kezdő dózsig emelni és 3 – 4 hetenként módosítani szükséges.

Például egy 25 kg testtömegű, ACE-gátlót eddig még nem alkalmazó gyermeknél vagy serdülőnél a szokásos kezdő dózis felével kell megkezdeni a kezelést – ez naponta kétszer 20 mg-nak ($25 \text{ kg} \times 0,8 \text{ mg/ttkg}$) felel meg – a granulátum gyógyszerforma alkalmazásával. Az egész kapszulák ennek leginkább megfelelő számára kerekítve ez 2 db 6 mg/6 mg-os szakubitritil/valzartán kapszulát jelent naponta kétszer.

A kezelést nem szabad elkezdni azoknál a betegeknél, akiknek a szérumban a káliumszintje $> 5,3 \text{ mmol/l}$, vagy akiknek a szisztolés vérnyomása nem éri el az adott beteg életkora esetében megfelelő érték 5. percentilisének. Ha a betegeknél tolerabilitási problémákat észlelnek (az adott beteg életkora esetében megfelelő érték 5. percentilisének kisebb szisztolés vérnyomás, tünetekkel járó hypotonia, hyperkalaemia, veseműködési zavar), az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek módosítása, vagy a Neparvis dózisának átmeneti csökkentése vagy a Neparvis-kezelés abbahagyása javasolt (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

Enyhe fokú veseelégtelenség esetén ($\text{eGFR } 60 - 90 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) nem szükséges a dózis módosítása.

Közepesen súlyos fokú veseelégtelenség esetén ($\text{eGFR } 30 - 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$), a kezdő dózis felének alkalmazását kell mérlegelni. Mivel nagyon korlátozott mennyiségű a klinikai tapasztalat a súlyos fokú veseelégtelenséggel ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) (lásd 5.1 pont), a Neparvis-t óvatosan kell alkalmazni, és a kezdő dózis felének alkalmazása javasolt. 40 kg és kevesebb mint 50 kg közötti testtömegű gyermekek és serdülők esetében naponta kétszer 0,8 mg/ttkg-os kezdő dózis javasolt. A terápia megkezdése után a dózist a javasolt dózistitrlás szerint kell emelni és 2 – 4 hetenként.

A végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekkel nincs tapasztalat, és a Neparvis alkalmazása nem javasolt.

Májelégtelenség

Ha a Neparvis-t enyhe fokú májelégtelenség esetén (Child-Pugh A stádium) adják, nem szükséges a dózis módosítása.

Korlátozott mennyiségű a klinikai tapasztalat a közepesen súlyos fokú májelégtelenséggel (Child-Pugh B stádium) vagy az olyan betegekkel, akiknél a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT, ASAT)/ glutamát-piruvát-transzamináz (GPT, ALAT) értékei több mint kétszeresen meghaladják a normálérték felső határát. A Neparvis-t ezeknél a betegeknél óvatosan kell alkalmazni, és a kezdő dózis felét javasolt alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont). 40 kg és kevesebb mint 50 kg közötti testtömegű gyermekek és serdülők esetében naponta kétszer 0,8 mg/ttkg-os kezdő dózis javasolt. A terápia megkezdése után a dózist a javasolt dózistitrlás szerint kell emelni 2 – 4 hetenként.

A súlyos májelégtelenségben, biliaris cirrhosisban vagy cholestasisban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium) a Neparvis ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

A Neparvis biztonságosságát és hatásosságát 1 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Neparvis granulátum beadásához fel kell nyitni a kapszulát, majd a tartalmát kevés (1 – 2 teáskanálnyi) pépes ételre kell szórni. A granulátumokat tartalmazó ételt azonnal el kell fogyasztani. A betegek 6 mg/6 mg-os (fehér felső részű) vagy 15 mg/16 mg-os (sárga felső részű) kapszulákat kaphatnak, akár vegyesen is, az előírt dózis eléréséhez (lásd 6.6 pont). A kapszulát tilos lenyelni. Az üres kapszulahéjat felhasználás után ki kell dobni, nem szabad lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazás (4.4 és 4.5 pont). A Neparvis-t tilos alkalmazni az ACE-gátló-kezelés abbahagyását követő 36 órán belül.
- Ismert angiooedema az anamnézisben, ami korábbi ACE-gátló vagy ARB-kezeléssel van összefüggésben (lásd 4.4 pont).
- Örökletes vagy idiopathiás angiooedema (lásd 4.4 pont).
- Aliszkirén-tartalmú gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy károsodott veseműködésű betegeknél ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) (lásd 4.4 és 4.5 pont).
- Súlyos májkárosodás, biliaris cirrhosis és cholestasis (lásd 4.2 pont).
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

- Az angiooedema fokozott kockázata miatt a szakubitril/valzartán és egy ACE-gátló kombinációja ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A szakubitril/valzartán-kezelést tilos elkezdni az ACE-gátló-kezelés utolsó adagjának bevitelét követő 36 órán belül. Amennyiben a szakubitril/valzartán-kezelés leállításra kerül, az ACE-gátló-kezelés nem kezdhető el a szakubitril/valzartán utolsó adagját követő 36 órán belül (lásd 4.2, 4.3 és 4.5 pont).
- A szakubitril/valzartán direkt renin-inhibitorokkal, például aliszkirénnel történő kombinációja nem javasolt (lásd 4.5 pont). A szakubitril/valzartán aliszkirén-tartalmú gyógyszerekkel történő kombinációja ellenjavallt a diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) (lásd 4.3 és 4.5 pont).
- A Neparvis valzartánt tartalmaz, ezért nem szabad egyidejűleg alkalmazni másik, ARB-tartalmú gyógyszerrel (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Hypotonia

A kezelést nem szabad elkezdni, csak akkor, ha a szisztolés vérnyomás felnőtteknél $\geq 100 \text{ Hgmm}$, illetve gyermekeknél és serdülőknél, ha a szisztolés vérnyomás a beteg életkora szerinti érték 5. percentilise vagy azt meghaladja. Olyan betegeket nem vizsgáltak, akiknek a szisztolés vérnyomása alacsonyabb ezeknél az értékeknél (lásd 5.1 pont). A klinikai vizsgálatok során a szakubitril/valzartánnal kezelt felnőtteknél tünetekkel járó hypotoniáról számoltak be (lásd 4.8 pont), különösen a ≥ 65 éves betegeknél, a vesebetegségben szenvedő betegeknél, valamint az alacsony szisztolés vérnyomású betegeknél ($< 112 \text{ Hgmm}$). A kezelés elkezdésekor vagy a szakubitril/valzartán dózisának beállítása alatt a vérnyomást rutinszerűen ellenőrizni kell. Ha hypotonia alakul ki, a szakubitril/valzartán dózisának átmeneti csökkentése vagy alkalmazásának abbahagyása javasolt (lásd 4.2 pont). A diuretikumok, az egyidejűleg alkalmazott vérnyomáscsökkentők dózisának módosítása és a hypotonia egyéb okainak (pl. hypovolaemia) a kezelése mérlegelendő. Nagyobb valószínűséggel alakul ki tünetekkel járó hypotonia, ha a betegnek volumenhiánya volt, például vízajtó kezeléstől, a sóbevitel korlátozásától, hasmenéstől vagy hányástól. A szakubitril/valzartán-kezelés elkezdése előtt a nátrium- és/vagy volumen-depléciót korrigálni kell, ugyanakkor az ilyen, korrekcióra irányuló intézkedések esetén körültekintően mérlegelni kell a volumen-túlterhelés kockázatát is.

Vesekárosodás

A szívelégtelenségben szenvedő betegek vizsgálata mindig ki kell terjedjen a vesefunkció értékelésére is. Enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodás esetén nagyobb a hypotonia kialakulásának kockázata (lásd 4.2 pont). Nagyon korlátozott mennyiségű a klinikai tapasztalat a súlyos fokú vesekárosodással (becsült GFR < 30 ml/perc/1,73 m²), és ezeknél a betegeknél lehet a legnagyobb a hypotonia kockázata (lásd 4.2 pont). A végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekkel nincs tapasztalat, és a szakubitril/valzartán alkalmazása nem javasolt.

A veseműködés romlása

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

Hyperkalaemia

A kezelést nem szabad elkezdni, ha a szérum káliumszintje > 5,4 mmol/l felnőtteknél, valamint > 5,3 mmol/l gyermekeknél és serdülőknél. A szakubitril/valzartán alkalmazása a hyperkalaemia fokozott kockázatával járhat, noha hypokalaemia is előfordulhat (lásd 4.8 pont). A szérum káliumszintjének monitorozása javasolt, különösen azoknál a betegeknél, akiknek olyan kockázati tényezők vannak, mint a vesekárosodás, a diabetes mellitus vagy a hypoaldosteronismus, vagy akik káliumban gazdag étrendet tartanak, vagy akik mineralokortikoid-antagonistákat kapnak (lásd 4.2 pont). Ha a betegeknél klinikailag jelentős hyperkalaemiát észlelnek, az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek lecserélése, a kezelés leállítás vagy a dózis átmeneti csökkentése javasolt. Ha a szérum káliumszintje > 5,4 mmol/l, mérlegelni kell a kezelés abbahagyását.

Angiooedema

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

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

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

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

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval, többek között a valzartánnal kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítás után megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, a szakubitril/valzartán-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

Betegek arteria renalis szűkülettel

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

New York Heart Association (NYHA) IV-es funkcionális stádiumú betegek

Az ebben a populációban szerzett korlátozott mennyiségű klinikai tapasztalat miatt elővigyázatosság szükséges, ha a szakubitril/valzartánt NYHA IV-es funkcionális stádiumú betegeknek kezdik adni.

B-típusú natriureticus peptid

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

Májkárosodásban szenvedő betegek

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

Pszichiátriai kórképek

A szakubitril/valzartán alkalmazását összefüggésbe hozták pszichiátriai eseményekkel, például hallucinációkkal, paranoiával és pszichotikus eseményekhez kapcsolódó alvászavarokkal. Amennyiben a beteg ilyen eseményeket tapasztal, meg kell fontolni a szakubitril/valzartán-kezelés abbahagyását.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 97 mg/103 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Ellenjavallathoz vezető kölcsönhatások

ACE-gátlók

A szakubitril/valzartán ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel a neprilizin (NEP) és az ACE egyidejű gátlása növelheti az angiooedema kockázatát. A szakubitril/valzartán-kezelést tilos elkezdni az ACE-gátló kezelés utolsó adagjának bevitelét követő 36 órán belül. Az ACE-gátló kezelést tilos elkezdni a szakubitril/valzartán utolsó adagját követő 36 órán belül (lásd 4.2 és 4.3 pont).

Aliszkirén

A szakubitril/valzartán aliszkirén-tartalmú gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (eGFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.3 pont). A szakubitril/valzartán direkt renin-inhibitorokkal, például aliszkirénnel történő kombinációja nem javasolt (lásd 4.4 pont). A szakubitril/valzartán és aliszkirén kombináció potenciálisan a mellékhatások, mint a hypotonia, a hyperkalaemia és a csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenséget is) nagyobb gyakoriságával jár (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Kölcsönhatások, melyek miatt az egyidejű alkalmazás nem javasolt

A szakubitril/valzartán valzartánt tartalmaz, ezért nem szabad egyidejűleg alkalmazni másikat, ARB-tartalmú gyógyszerrel (lásd 4.4 pont).

Elővigyázatosságot igénylő kölcsönhatások

OATP1B1- és OATP1B3-szubsztrátok, pl. sztatinok

In vitro adatok azt mutatják, hogy a szakubitril gátolja az OATP1B1 és OATP1B3 transzportereket. Ezért a Neparvis növelheti az OATP1B1- és OATP1B3-szubsztrátok, mint például a sztatinok szisztémás expozícióját. A szakubitril/valzartán egyidejű alkalmazása akár 2-szeresére növelte az atorvasztatin és metabolitjainak C_{max}-értékét, és akár 1,3-szeresére az AUC-értékét. A szakubitril/valzartán és a sztatinok egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. A szimvasztatin és a Neparvis egyidejű alkalmazásakor nem észleltek klinikailag jelentős kölcsönhatást.

PDE5-inhibitorok, beleértve a szildenafilfil is

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

Kálium

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

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

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

Lítium

Angiotenzin-konvertáló enzim gátlók vagy angiotenzin II-receptor antagonisták, köztük a szakubitril/valzartán, és lítium egyidejű alkalmazása kapcsán beszámoltak a szérumban lítiumkoncentrációjának reverzibilis emelkedéséről és toxicitás kialakulásáról. Ezért ez a kombináció nem javasolt. Ha a kombináció szükséges, a szérumban lítiumszint körültekintő monitorozása javasolt. Ha vízhajtót is alkalmaznak, a lítium-toxicitás kockázata tovább növekedhet.

Furoszemid

A szakubitril/valzartán és a furoszemid egyidejű alkalmazása nem volt hatással a szakubitril/valzartán farmakokinetikai tulajdonságaira, de 50%-kal csökkentette a furoszemid C_{max} -értékét, és 28%-kal az AUC-értékét. Miközben nem volt jelentős változás a vizeletterfogásban, a nátrium vizelettel történő excreciója az egyidejű alkalmazás után 4 órán belül és 24 órán belül csökkent. A furoszemid átlagos napi dózisa a PARADIGM-HF vizsgálat megkezdésétől annak végéig változatlan volt a szakubitril/valzartánnal kezelt betegeknél.

Nitrátok, pl. nitroglicerín

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

OATP- és MRP2-transzporterek

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

Metformin

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

Nem jelentős kölcsönhatás

Nem észleltek klinikailag jelentős kölcsönhatásokat, amikor a szakubitril/valzartánt digoxinnal, warfarinnal, hidroklorotiaziddal, amlodipinnel, omeprazzal, karvedilollal vagy levonorgesztrel/etinil-ösztadiol kombinációval adták egyidejűleg.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

Valzartán

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

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

Szakubitril

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

Szakubitril/valzartán

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

Szoptatás

Korlátozott mennyiségű adat azt mutatja, hogy a szakubitril és aktív metabolitja, az LBQ657 nagyon kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe – a becsült relatív csecsemő dózis 0,01% a szakubitril és 0,46% az aktív metabolit (LBQ657) esetében –, ha a szoptató nőknél naponta kétszer 24 mg/26 mg szakubitril/valzartán-dózis formájában alkalmazzák. Ugyanezen adatok szerint a valzartán mennyisége a kimutathatósági határérték alatt volt. Nincs elegendő információ a szakubitril/valzartán újszülöttre/csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez. Az anyatejjel táplált újszülötteknél/csecsemőknél jelentkező mellékhatások potenciális kockázata miatt a Neparvis alkalmazása szoptató nők esetében nem javasolt.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A szakubitril/valzartán-kezelés alatt leggyakrabban jelentett mellékhatás felnőtteknél a hypotonia (17,6%), a hyperkalaemia (11,6%) és a vesekárosodás (10,1%) volt (lásd 4.4 pont). A szakubitril/valzartánnal kezelt betegeknél angiooedemáról (0,5%) számoltak be (lásd a Kiválasztott mellékhatások leírása részt).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

2. táblázat A mellékhatások felsorolása

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

*Lásd kiválasztott mellékhatások leírása.

**A hallási és látási hallucinációkat beleértve.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Angiooedema

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

Hyperkalaemia és szérumban a káliumszint

A PARADIGM-HF vizsgálatban a szakubitril/valzartánnal kezelt betegeknek hyperkalaemiáról 11,6%-nál és 5,4 mmol/l feletti szérumban a káliumkoncentrációról 19,7%-nál, míg az enalaprillal kezelt betegek esetében 14,0%-nál és 21,1%-nál számoltak be.

Vérnyomás

A PARADIGM-HF vizsgálatban a szakubitril/valzartánnal kezelt betegeknek hypotoniáról 17,6%-nál és klinikailag jelentős, alacsony szisztolés vérnyomásról (< 90 Hgmm, és a vizsgálat megkezdésétől > 20 Hgmm-es csökkenés) 4,76%-nál, míg az enalaprillal kezelt betegek esetében 11,9%-nál és 2,67%-nál számoltak be.

Veseelégtelenség

A PARADIGM-HF vizsgálatban veseelégtelenségről számoltak be a szakubitril/valzartánnal kezelt betegek 10,1%-ánál és az enalaprillal kezelt betegek 11,5%-ánál.

Gyermekek és serdülők

A PANORAMA-HF vizsgálatban a szakubitril/valzartán biztonságosságát enalaprillal összehasonlítva egy randomizált, aktív kontrollos, 52 hetes vizsgálatban tanulmányozták, amelyben 375, szívelégtelenségben (heart failure, HF) szenvedő, 1 hónapos és < 18 éves közötti életkorú gyermek és serdülő vett részt. A hosszú távú, nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatba (PANORAMA-HF OLE) bevont 215 beteget 2,5 évig (medián érték), de legfeljebb 4,5 évig kezelték. Mindkét vizsgálatban hasonló biztonságossági profilt figyeltek meg, mint felnőttek esetében. Az 1 hónapos és < 1 éves korú betegek körében korlátozottan álltak rendelkezésre biztonságossági adatok.

Korlátozottan állnak rendelkezésre biztonságossági adatok közepesen súlyos májelégtelenségben, illetve közepesen súlyos vagy súlyos veseelégtelenségben szenvedő gyermekeknek és serdülőknek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladozás

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

A szakubitril/valzartán vérnyomáscsökkentő hatásai miatt a hypotonia a túladozás legvalószínűbb tünete. Tüneti kezelést kell alkalmazni.

Magas fehérjekompatibilitása miatt nem valószínű, hogy ez a gyógyszer haemodialysissel eltávolítható (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A renin-angiotenzin rendszerre ható készítmények, angiotenzin II-receptor-blokkolók (ARB), egyéb kombinációk, ATC kód: C09DX04

Hatásmechanizmus

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

A valzartán azáltal gátolja az angiotenzin II káros cardiovascularis és renalis hatásait, hogy szelektíven blokkolja az AT1-receptort, és ezen kívül gátolja az angiotenzin II-dependens aldoszteron felszabadulást is. Ez megelőzi a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer tartós aktivációját, ami vazokonstriktiót, renalis nátrium- és folyadékretenciót, a sejtnövekedés és -proliferáció aktiválódását, valamint következményes maladaptív cardiovascularis remodellinget eredményezhet.

Farmakodinámiás hatások

A szakubitril/valzartán farmakodinámiás hatásait egyszeri és többszöri dózisok alkalmazása után értékelték egészséges alanyoknál és szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, és konzisztensek az egyidejű neprilizin-gátlással és RAAS-blokáddal. Egy, csökkent ejekciós frakciójú (HFrEF) betegekkel végzett, 7 napos, valzartán-kontrollos vizsgálatban a szakubitril/valzartán adása a natriuresis kezdeti emelkedését, emelkedett vizelet cGMP-szintet, illetve a pro-atrialis natriureticus peptid közepső szakaszának (MR-proANP) és az N-terminális prohormon agyi natriureticus peptid (NT-proBNP) plazmaszintjének csökkenését eredményezte a valzartánhoz képest. Egy, csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben szenvedő betegekkel végzett 21 napos vizsgálatban a szakubitril/valzartán a kiindulási szinthez képest jelentősen növelte a vizelet atrialis natriureticus peptid- és a cGMP-, valamint a plazma cGMP-szintet, és csökkentette a plazma NT-proBNP-, aldoszteron- és endothelin-1-szintet. Blokkolta még az AT1-receptort, amit az emelkedett plazma renin-aktivitás és plazma renin-koncentráció bizonyít. A PARADIGM-HF vizsgálatban a szakubitril/valzartán az enalaprilhoz képest csökkentette a plazma NT-proBNP-, és növelte a plazma agyi natriureticus peptid (BNP)- és a vizelet cGMP-szintet. A PANORAMA-HF vizsgálatban az NT-proBNP-szintjének csökkenését figyelték meg a 4. és a 12. héten szakubitril/valzartán alkalmazásakor (40,2% és 49,8%) és enalapril alkalmazásakor (18,0% és 44,9%) a kiindulási értékhez képest. Az NT-proBNP szintje tovább csökkent a vizsgálat ideje alatt, a csökkenés mértéke az 52. héten 65,1% volt szakubitril/valzartán alkalmazásakor és 61,6% volt enalapril alkalmazásakor, a kiindulási értékhez képest. A B-típusú natriureticus peptid nem megfelelő biológiai markere a szívelégtelenségnek a szakubitril/valzartánnal kezelt betegeknél, mivel a BNP egy neprilizin-szubsztrát (lásd 4.4 pont). Az NT-proBNP nem neprilizin-szubsztrát, ezért ez egy megfelelőbb biológiai marker.

Egy egészséges férfi vizsgálati alanyokon a QTc-értékelő alapos klinikai vizsgálatban a szakubitril/valzartán egyszeri 194 mg szakubitril/206 mg valzartán és 583 mg szakubitril/617 mg valzartán dózisainak nem volt hatása a szív repolarizációjára.

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

PARADIGM-HF

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

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

A betegeknek abba kellett hagyniuk az aktuális ACE-gátló vagy ARB-kezelést, és be kellett lépniük egy szekvenciális, egyszeresen vak bevezetési időszakba, ami alatt naponta kétszer 10 mg enalapril-kezelést kaptak, amit egy egyszeresen vak, napi kétszeri 100 mg szakubitril/valzartán-kezelés követett, melyet naponta kétszer 200 mg-ra emeltek fel (az ez alatt az időszak alatti abbahagyást lásd a 4.8 pontban). Ezután, a vizsgálat kettős vak időszakában, randomizálták őket, ami alatt vagy 200 mg szakubitril/valzartánt vagy 10 mg enalapril kaptak, naponta kétszer [szakubitril/valzartán (n = 4209); enalapril (n = 4233)].

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

A szakubitril/valzartán-csoportban a betegek 76%-a kapta a kitűzött, napi kétszeri 200 mg-os dózisú kezelést a vizsgálat végén (az átlagos napi adag 375 mg). Az enalapril-csoportban a betegek 75%-a kapta a kitűzött, napi kétszeri 10 mg-os dózisú kezelést a vizsgálat végén (az átlagos napi adag 18,9 mg).

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

Ezt a kockázatcsökkenést konzekvensen megfigyelték a következők szerinti alcsoportokban: nem, életkor, rassz, földrajzi elhelyezkedés, NYHA stádium (II/III), ejekciós frakció, vesefunkció, az anamnézisben szereplő diabetes vagy hypertonia, korábbi szívelégtelenség kezelése és pitvarfibrillatio.

A szakubitril/valzartán az ösztmortalitás 2,8%-os, jelentős csökkenésével javította a túlélést (szakubitril/valzartán 17%, enalapril 19,8%). A relatív kockázatcsökkenés 16%-os volt az enalaprilhoz képest (lásd 3. táblázat).

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

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

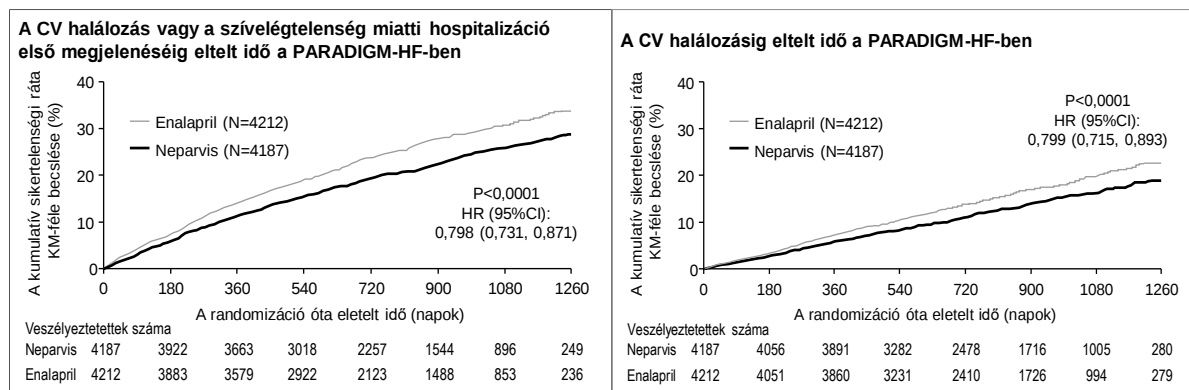
*Az elsődleges végpont definíciója a cardiovascularis eredetű halálozás vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció első eseményéig eltelt idő volt.

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

***Egyoldalas p-érték.

[#]Teljes analízis halmaz.

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



TITRATION

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

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

Gyermekek és serdülők

PANORAMA-HF

A PANORAMA-HF elnevezésű, III. fázisú, nemzetközi, randomizált, kettős vak vizsgálatban a szakubitril/valzartánt enalaprillal hasonlították össze 375, 1 hónap és < 18 év közötti életkorú, szisztémás bal kamrai szisztolés dysfunctio miatt szívelégtelenségben szenvedő ($LVEF \leq 45\%$ vagy frakcionális rövidülés $\leq 22,5\%$) betegnél. Az elsődleges cél annak megállapítása volt, hogy a szakubitril/valzartán felülmúlja-e az enalapril szívelégtelenségben szenvedő gyermekek és serdülők körében 52 hetes kezelési időszak során a 'global rank' végpontrendszer alapján. A 'global rank' végpontrendszerben az elsődleges végpontot úgy határozták meg, hogy rangsorolták a betegeket (a legrosszabbtól a legjobb kimenetelig) a klinikai események, például a halál, gépi életfunkció-támogatás megkezdése, sürgős szívatültetési várólistára kerülés, a szívelégtelenség rosszabbodása, a funkcionális kapacitás mérőszámai (NYHA/ROSS pontszám), valamint a szívelégtelenség beteg által jelentett tünetei (a beteg általános benyomásának skálája [Patient Global Impression Scale, PGIS]) szerint. Nem vehettek részt a vizsgálatban szisztémás jobb kamrai betegségben szenvedő, illetve egyetlen szívkamrával rendelkező betegek, valamint restriktív vagy hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő betegek. A szakubitril/valzartán fenntartó céldózisa naponta kétszer 2,3 mg/ttkg volt 1 hónapos és < 1 éves életkorú gyermekeknél, továbbá naponta kétszer 3,1 mg/ttkg volt 1 – < 18 éves betegeknél, a maximális dózis naponta kétszer 200 mg volt. Az enalapril fenntartó céldózisa naponta kétszer 0,15 mg/ttkg volt 1 hónapos és < 1 éves életkorú gyermekeknél, továbbá naponta kétszer 0,2 mg/ttkg volt 1 – < 18 éves betegeknél, a maximális dózis naponta kétszer 10 mg volt.

A vizsgálatban 9 beteg életkora volt 1 hónap és < 1 év közötti, 61 beteg életkora volt 1 év és < 2 év közötti, 85 beteg életkora volt 2 és < 6 év közötti, valamint 220 beteg életkora volt 6 és < 18 év közötti. Kiinduláskor a NYHA/ROSS I. osztályba tartozott a betegek 15,7%-a, a II. osztályba a betegek 69,3%-a, a III. osztályba a betegek 14,4%-a és a IV. osztályba a betegek 0,5%-a. Az átlagos LVEF 32% volt. A szívelégtelenség leggyakoribb alapbetegségként fennálló oka cardiomyopathiával összefüggő volt (63,5%). A vizsgálatban való részvétel előtt a betegeket leggyakrabban ACE-gátlókkal/ARB-kkel (93%), béta-blokkolókkal (70%), aldoszteron-antagonistákkal (70%) és diuretikumokkal (84%) kezelték.

A 'global rank' végpontrendszerben az elsődleges végpont Mann–Whitney esélye 0,907 volt (95%-os CI: 0,72, 1,14), ami számszerűleg a szakubitril/valzartán számára kedvezőbb (lásd 4. táblázat). A szakubitril/valzartán és az enalapril hasonló, klinikailag releváns mértékben javította a NYHA/ROSS besorolás és a PGIS pontszám másodlagos végpontjait a kiinduláshoz képest. Az 52. héten a NYHA/ROSS funkcionális osztályba sorolás a kiinduláshoz képest a következők szerint változott a szakubitril/valzartán, illetve enalapril kapó betegeknél: javult 37,7% és 34,0% esetében; nem változott 50,6% és 56,6% esetében; rosszabbodott 11,7% és 9,4% esetében. Hasonlóképpen a PGIS pontszám a következők szerint változott a kiinduláshoz képest szakubitril/valzartán, illetve enalapril kapó betegeknél: javult 35,5% és 34,8% esetében; nem változott 48,0% és 47,5% esetében; rosszabbodott 16,5% és 17,7% esetében. Az NT-proBNP szintje számottevően csökkent a kiinduláshoz képest mindkét kezelési csoportban. Az NT-proBNP szintjének Naparvis alkalmazásával elért csökkenésének nagyságrendje hasonló volt a PARADIGM-HF vizsgálat során, szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegeknél megfigyelthez. A szakubitril/valzartán javította a kimeneteket és csökkentette az NT-proBNP-szintet a PARADIGM-HF vizsgálatban, az NT-proBNP-szint csökkenését a PANORAMA-HF vizsgálat során a kiinduláshoz képest bekövetkezett tüneti és funkcionális javulással együttesen megbízható alapnak tekintették ahhoz, hogy szívelégtelenségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél is klinikai előnyöket állapítsanak meg. Túlságosan kevés volt az 1 évesnél fiatalabb beteg ahhoz, hogy értékelni lehessen a szakubitril/valzartán hatásosságát ebben a korcsoportban.

4. táblázat A kezelés hatása a 'global rank' végpontrendszerben az elsődleges végpont tekintetében a PANORAMA-HF vizsgálatban

	Szakubitril/valzartán N=187	Enalapril N=188	Kezelés hatása
A 'global rank' végpontrendszerben az elsődleges végpont	Kedvező kimenetel valószínűsége (%)	Kedvező kimenetel valószínűsége (%)	Esély** (95%-os CI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

*Az adott kezelésre vonatkozó kedvező kimenetel valószínűségének becslése, illetve a Mann–Whitney valószínűség (Mann–Whitney probability, MWP) becslése a győzelmek százalékos értékének a 'global rank' pontszám párosított összehasonlításán alapult a szakubitril/valzartánnal kezelt betegeknél, illetve az enalaprillal kezelt betegeknél (minden magasabb pontérték egy győzelemnek, minden egyenlő pontszám fél győzelemnek számít).

**A Mann–Whitney esély számításához az enalapril becsült MWP értékét elosztották a szakubitril/valzartán becsült MWP értékével; a < 1 értékű esély a szakubitril/valzartán előnyösségét, a > 1 értékű esély pedig az enalapril előnyösségét jelzi.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A szakubitril/valzartán kombinációs készítményben lévő valzartán biohasznosulása jobb, mint a forgalomban lévő, egyéb tabletta gyógyszerformákban lévő valzartáné. A szakubitril/valzartán kombinációs készítményben lévő 26 mg, 51 mg és 103 mg valzartán a forgalomban lévő, egyéb tabletta gyógyszerformákban lévő 40 mg, 80 mg és 160 mg valzartánnal egyenértékű.

Gyermekek és serdülők

A szakubitril/valzartán farmakokinetikáját 1 hónapos és < 1 éves közötti, valamint 1 éves és < 18 éves közötti életkorú, szívelégtelenségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél elemezték; az eredmény rámutatott, hogy a szakubitril/valzartán farmakokinetikája gyermekek és serdülők, illetve felnőttek körében hasonló.

Felnőttek

Felszívódás

Szájon át történő alkalmazást követően a szakubitril/valzartán kombinációs készítmény valzartánra és a prodrug szakubitrilra disszociál. A szakubitril tovább metabolizálódik az LBQ657 aktív metabolitá. Ezek a plazma csúskonzentrációkat sorrendben 2 óra, 1 óra és 2 óra múlva érik el. A szakubitril oralis úton történő abszolút biohasznosulása a becslések szerint több mint 60% és a valzartáné több mint 23%.

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

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

In vitro metabolizmus vizsgálatok azt mutatják, hogy a CYP450-alapú gyógyszerkölcsonhatások valószínűsége kicsi, mivel a szakubitril/valzartán CYP450-enzimek útján történő metabolizmusa korlátozott. A szakubitril/valzartán nem indukálja vagy gátolja a CYP450-enzimeket.

Elimináció

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

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

Linearitás/nonlinearitás

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

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

Enyhe – közepesen súlyos fokú májkárosodás esetén, a megfelelő egészséges vizsgálati alanyokhoz viszonyítva, a szakubitril-expozíció sorrendben az 1,5 – 3,4-szeresére, az LBQ657-expozíció az 1,5 – 1,9-szeresére, és a valzartán-expozíció az 1,2 – 2,1-szeresére növekedett. Ugyanakkor enyhe – közepesen súlyos fokú májkárosodás esetén, a megfelelő egészséges vizsgálati alanyokhoz viszonyítva, az LBQ657 szabad koncentrációjának expozíciója sorrendben az 1,47-szorosára és 3,08-szorosára, és a valzartán szabad koncentrációjának expozíciója sorrendben az 1,09-szorosára és 2,20-szorosára növekedett. A szakubitril/valzartán súlyos májkárosodás esetén, biliaris cirrhosisban vagy cholestasisban szenvedő betegeknél nem vizsgálták (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A nem hatása

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Fertilitás, reprodukció és fejlődés

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

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

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

Egyéb preklinikai vizsgálati eredmények

Szakubitril/valzartán

A szakubitril/valzartánnak a cerebrospinalis folyadékban és agyi szövetekben lévő amiloid- β koncentrációkra gyakorolt hatásait fiatal (2 – 4 éves), két hétig szakubitril/valzartánnal (napi 24 mg szakubitril/26 mg valzartán/ttkg) kezelt makákók esetén értékelték. Ebben a vizsgálatban a makákóknál csökkentette a cerebrospinalis folyadék A β clearance-ét, a cerebrospinalis folyadék A β 1-40-, 1-42- és 1-38-szintet emelve. Ennek megfelelő A β -szint emelkedés az agyban nem volt. Egy egészséges önkéntesekkel végzett 2 hetes humán vizsgálatban nem észlelték a cerebrospinalis folyadék A β 1-40- és 1-42-szint emelkedését (lásd 5.1 pont). Ezen kívül a 39 héten át adott, napi 146 mg szakubitril/154 mg valzartán/ttkg szakubitril/valzartánnal kezelt makákók esetén nem volt agyi amiloidplakkok jelenlétére utaló bizonyíték. Ugyanakkor a kvantitatív amiloid-tartalmat nem mérték ebben a vizsgálatban.

Szakubitril

A szakubitrillal kezelt fiatal patkányoknál (7 – 70 posztnatális nap) csökkenés mutatkozott az életkorfüggő csonttömeg-kialakulásban és a csont-elongációban a szakubitril aktív metabolitja, az LBQ657, a gyermekek és serdülők esetében alkalmazott, naponta kétszer 3,1 mg/ttkg-os szakubitril/valzartán klinikai dózissal megfelelő expozíciójának (AUC) hozzávetőlegesen 2-szeresénél. Nem ismert ezeknek a fiatal patkányoknál megfigyelt jelenségeknek a mechanizmusa, következésképpen azok humán gyermekekre és serdülőkre vonatkozó jelentősége sem. Egy felnőtt patkányokkal végzett vizsgálat csak minimális, a csont ásványianyag sűrűségére gyakorolt, tranzienst inhibitoros hatást mutatott, de nem mutatott hatást a csontnövekedés semmilyen más, egyéb paraméterére, ami arra utal, hogy a szakubitrilnek normális körülmények között felnőtt betegpopulációban nincs jelentős hatása a csontokra. Ugyanakkor felnőtteknél nem zárható ki a szakubitril enyhe, a csonttörés gyógyulásának korai fázisára gyakorolt, átmeneti hatása. Gyermekek és serdülők klinikai adatai (PANORAMA-HF vizsgálat) nem szolgáltattak bizonyítékkal arra vonatkozóan, hogy a szakubitril/valzartán hatással lenne a testtömegre, testmagasságra, a fej területére és a törések arányára. A csontsűrűséget nem mérték a vizsgálatban. A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó hosszú távú adatok (PANORAMA-HF OLE) nem szolgáltattak bizonyítékkal a szakubitril/valzartán (csontozati) növekedésre vagy törések arányára gyakorolt káros hatásaira.

Valzartán

A valzartánnal kezelt fiatal patkányoknál (7 – 70 posztnatális nap) már a napi 1 mg/ttkg-os, alacsony dózisok tartós, irreverzibilis veseelváltozásokat okoztak, amelyek tubularis nephropathiából (amit néha tubularis epithelialis necrosis kísért) és vesemedence-tágulatból álltak. Ezek a renális elváltozások az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók és az angiotenzin-II 1-es típusú receptor blokkolók várható, felfokozott farmakológiai hatását reprezentálják. Ezeket a hatásokat akkor figyelték meg, ha a patkányokat az életük első 13 napja alatt kezelték. Ez az időszak embernél a 36. gesztációs héttel esik egybe, ami embernél alkalmanként legfeljebb a fogamzás utáni 44. hétig tolódhat ki. A vese funkcionális érése embernél folytonosan megy végbe az első életév során. Ennélfogva nem lehet kizárni, hogy ennek klinikai jelentősége lehet 1 évesnél fiatalabb gyermekek esetén, noha a preklinikai adatok nem jeleznek gyógyszerbiztonsági aggályt 1 évesnél idősebb gyermekek és serdülők esetében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Granulátummag:

mikrokristályos cellulóz;
hidroxipropil-cellulóz;
magnézium-sztearát;
vízmentes, koloid szilícium-dioxid;
talkum.

Filmbevonat:

bázikus butilezett metakrilát-kopolimer;
talkum;
sztearinsav;
nátrium-lauril-szulfát.

Kapszulahéj komponensei:

Neparvis 6 mg/6 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában:

hipromellóz;
titán-dioxid (E171).

Neparvis 15 mg/16 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában:

hipromellóz;
titán-dioxid (E171);
sárga vas-oxid (E172).

Jelölőfesték:

sellak;
propilén-glikol;
vörös vas-oxid (E172);
tömény ammóniaoldat;
kálium-hidroxid.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PA/Al/PVC buborékcsoomagolás

Neparvis 6 mg/6 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában

Kiszerelés: 60 kapszula

Neparvis 15 mg/16 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában

Kiszerelés: 60 kapszula

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

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

Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél

A betegeket és a gondozókat meg kell kérni, hogy óvatosan nyissák fel a kapszulá(ka)t, nehogy kiömljön vagy kiszóródjon a kapszulatöltet. Javasolt a kapszulát függőlegesen tartani úgy, hogy a színes felső rész legyen felül, majd le kell húzni a felső részt a kapszula alsó részéről.

A kapszula tartalmát egy kis tányérra helyezett, 1-2 teáskanálnyi pépes ételre kell szórni.

A granulátumokat tartalmazó ételt azonnal el kell fogyasztani.

Az üres kapszulahéjat azonnal ki kell dobni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Neparvis 6 mg/6 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában

EU/1/16/1103/018

Neparvis 15 mg/16 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában

EU/1/16/1103/019

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. május 26.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. február 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Filmtabletta

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

Novartis Farma S.p.A
Via Provinciale Schito 131
80058 Torre Annunziata (NA)
Olaszország

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

LEK farmacevtska družba d. d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDAVA
Trimlini 2D
Lendava 9220
Szlovénia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Németország

Granulátum felnyitásra szánt kapszulában

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovskova Ulica 57
1526 Ljubljana
Szlovénia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanyolország

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

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

Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

24,3 mg szakubitrilt és 25,7 mg valzartánt tartalmaz (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tablettánként.

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

Filmtabletta

14 filmtabletta
20 filmtabletta
28 filmtabletta
56 filmtabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta, rövidített formátum elfogadott, ha technikai okokból szükséges

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

24,3 mg szakubitrilt és 25,7 mg valzartánt tartalmaz (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tablettaként.

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

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 196 (7-szer 28) filmtabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1103/017 196 filmtabletta (7-szer 28)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta, rövidített formátum elfogadott, ha technikai okokból szükséges

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

24,3 mg szakubitrilt és 25,7 mg valzartánt tartalmaz (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tablettánként.

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

Filmtabletta

28 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1103/017 196 filmtabletta (7-szer 28)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta, rövidített formátum elfogadott, ha technikai okokból szükséges

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neparvis 24 mg/26 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

48,6 mg szakubitrilt és 51,4 mg valzartánt tartalmaz (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 filmtabletta
20 filmtabletta
28 filmtabletta
56 filmtabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta, rövidített formátum elfogadott, ha technikai okokból szükséges

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

48,6 mg szakubitrilt és 51,4 mg valzartánt tartalmaz (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 168 (3-szor 56) filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 196 (7-szer 28) filmtabletta

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1103/004	168 filmtabletta (3-szor 56)
EU/1/16/1103/013	196 filmtabletta (7-szer 28)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta, rövidített formátum elfogadott, ha technikai okokból szükséges

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES DOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

48,6 mg szakubitrilt és 51,4 mg valzartánt tartalmaz (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.

56 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1103/004	168 filmtabletta (3-szor 56)
EU/1/16/1103/013	196 filmtabletta (7-szer 28)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta, rövidített formátum elfogadott, ha technikai okokból szükséges

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neparvis 49 mg/51 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

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

Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

97,2 mg szakubitrilt és 102,8 mg valzartánt tartalmaz (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tablettánként.

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

Filmtabletta

14 filmtabletta
20 filmtabletta
28 filmtabletta
56 filmtabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta, rövidített formátum elfogadott, ha technikai okokból szükséges

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

97,2 mg szakubitrilt és 102,8 mg valzartánt tartalmaz (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 168 (3-szor 56) filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 196 (7-szer 28) filmtabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1103/007	168 filmtabletta (3-szor 56)
EU/1/16/1103/016	196 filmtabletta (7-szer 28)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta, rövidített formátum elfogadott, ha technikai okokból szükséges

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES DOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

97,2 mg szakubitrilt és 102,8 mg valzartánt tartalmaz (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.

56 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1103/007	168 filmtabletta (3-szor 56)
EU/1/16/1103/016	196 filmtabletta (7-szer 28)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta, rövidített formátum elfogadott, ha technikai okokból szükséges

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neparvis 97 mg/103 mg filmtabletta
szakubitril/valzartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neparvis 6 mg/6 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Négy darab, összesen 6,1 mg szakubitrilt és 6,4 mg valzartánt (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tartalmazó granulátum kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum felnyitásra szánt kapszulában

60 kapszula, amelyek egyenként 4 darab granulátumot tartalmaznak.

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Nyissa fel a kapszulát és szórja a granulátumokat ételre.
Ne nyelje le a kapszulákat!
Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1103/018

60 kapszula, amelyek egyenként 4 granulátumot tartalmaznak

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Neparvis 6 mg/6 mg granulátum

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neparvis 6 mg/6 mg granulátum kapszulában
szakubitril/valzartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Ne nyelje le a kapszulákat!

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neparvis 15 mg/16 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában
szakubitril/valzartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Tíz darab, összesen 15,18 mg szakubitrilt és 16,07 mg valzartánt (szakubitril-valzartán-nátriumsó komplex formájában) tartalmazó granulátum kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum felnyitásra szánt kapszulában

60 kapszula, amelyek egyenként 10 darab granulátumot tartalmaznak.

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Nyissa fel a kapszulát és szórja a granulátumokat ételre.
Ne nyelje le a kapszulákat!
Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1103/019 60 kapszula, amelyek egyenként 10 granulátumot tartalmaznak

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Neparvis 15 mg/16 mg granulátum

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Neparvis 15 mg/16 mg granulátum kapszulában
szakubitril/valzartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Ne nyelje le a kapszulákat!

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

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

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

A Neparvis egy angiotenzin-receptor neprilizin-inhibitor tartalmazó szívgyógyszer. Két hatóanyaga van, a szakubitril és a valzartán.

A Neparvis-t a tartósan fennálló szívelégtelenség egyik fajtájának kezelésére alkalmazzák felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél (egy éves kortól).

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

2. Tudnivalók a Neparvis szedése előtt

Ne szedje a Neparvis-t

- ha allergiás a szakubitrilra, a valzartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön egy másik típusú gyógyszert, úgynevezett angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlót szed (például enalapril, lizinopril vagy ramipril), amelyet a magas vérnyomás és a szívelégtelenség kezelésére alkalmaznak. Ha ACE-gátlót szedett, az utolsó adag bevétele után várjon 36 órát, mielőtt elkezdi szedni a Neparvis-t (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Neparvis”).
- ha Önnek valaha angioödémának nevezett reakciója volt (gyorsan kialakuló duzzanat a bőr alatt az arc, a torok, a kar és a láb területén, amely akár életveszélyes is lehet, ha a torok duzzanata elzárja a légutakat), amikor egy ACE-gátlót vagy egy angiotenzin-receptor-blokkolót (ARB) (mint például valzartánt, telmizartánt vagy irbezartánt) szedett.
- ha korábban előfordult Önnél öröklött vagy ismeretlen eredetű (idiopátiás) angioödéma.

- ha Önnek cukorbetegsége vagy vesekárosodása van, és aliszkirén tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel kezelik (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Neparvis”).
- ha Önnek súlyos májbetegsége van.
- ha Ön több mint 3 hónapos terhes (lásd „Terhesség és szoptatás”).

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

- ha Önt angiotenzin-receptor blokkolóval (ARB) vagy aliszkirénnel kezelik (lásd „Ne szedje a Neparvis-t”).
- ha Önnek valaha angioödémája volt (lásd „Ne szedje a Neparvis-t” és 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”).
- ha a Neparvis alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezeléssel kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba a Neparvis alkalmazását.
- ha Önnek alacsony a vérnyomása vagy bármilyen más, olyan gyógyszert szed, ami csökkenti a vérnyomását (például a vizeletermelést fokozó gyógyszert, azaz vízhajtót), vagy hányása vagy hasmenése van, különösen akkor, ha Ön 65 éves vagy idősebb, vagy, ha vesebetegsége és alacsony vérnyomása van.
- ha Önnek vesebetegsége van.
- ha Ön folyadékhiány miatt kiszáradásos állapotban van.
- ha a veséjét ellátó verőéren szűkület van.
- ha Önnek májbetegsége van.
- ha Ön olyan dolgokat lát, hall vagy érzékel, amik nincsenek jelen (hallucinációk), vagy ha Önnél téveszmék fordulnak elő (paranoia), illetve ha megváltoznak az alvási szokásai a Neparvis szedése során.
- ha Önnek magas a káliumszintje a vérben (hiperkalémia).
- ha Ön a NYHA szerinti IV. osztályba tartozó szívelégtelenségben szenved (képtelen bármiféle testmozgásra anélkül, hogy panaszai lépnének fel, sőt még nyugalomban is jelentkezhetnek tünetei).

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

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti a vérben lévő kálium és nátrium mennyiségét a Neparvis-kezelés alatt. Emellett kezelőorvosa ellenőrizheti a vérnyomását a kezelés megkezdésekor és az adag növelésekor.

Gyermekek és serdülők

Ne adja 1 évesnél fiatalabb gyermekeknek ezt a gyógyszert, mivel ebben a korcsoportban nem vizsgálták. Egy éves és annál idősebb, 40 kg alatti testsúlyú gyermekek számára ezt a gyógyszert granulátum formájában adják (tabletta helyett).

Egyéb gyógyszerek és a Neparvis

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

- ACE-gátlók. Ne szedje a Neparvis-t ACE-gátlókkal együtt. Ha ACE-gátlót szedett, az ACE-gátló utolsó adagjának bevétele után várjon 36 órát, mielőtt elkezdi szedni a Neparvis-t (lásd „Ne szedje a Neparvis-t”). Ha abbahagyja a Neparvis szedését, a Neparvis utolsó adagjának bevétele után várjon 36 órát, mielőtt elkezd szedni egy ACE-gátlót.
- egyéb, a szívelégtelenség kezelésére vagy a vérnyomás csökkentésére alkalmazott gyógyszerek, mint például az angiotenzin-receptor blokkolók vagy az aliszkirén (lásd „Ne szedje a Neparvis-t”).

- bizonyos, sztatínok néven ismert gyógyszerek, amelyeket a magas koleszterinszint csökkentésére alkalmaznak (például az atorvasztatin).
- szildenafil, tadalafil, vardenafil vagy avanafil, amelyek a merevedési zavar vagy a tüdőben lévő magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszerek.
- a vérben lévő kálium mennyiségét növelő gyógyszerek. Ezek közé tartoznak a káliumpótlók, a káliumot tartalmazó sópótlók, a káliummegtakarító gyógyszerek és a heparin.
- nem-szteroid gyulladáscsökkentőknek vagy szelektív ciklooxygenáz-2- (COX-2-) gátlóknak nevezett fájdalomcsillapítók. Ha Ön ezek valamelyikét szedi, lehet, hogy a kezelés elkezdésekor vagy annak módosításakor kezelőorvosa ellenőrizni akarja az Ön veseműködését (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).
- lítium, a pszichiátriai betegségek bizonyos típusainak kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- furoszemid, egy, a vízhajtók közé tartozó gyógyszer, amit a termelődő vizelet mennyiségének növelésére alkalmaznak.
- nitroglicerín, az angina pectorisz (szív eredetű mellkasi fájdalom) kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- bizonyos típusú antibiotikumok (rifamicin-csoport), ciklosporin (az átültetett szervek kilökődésének megelőzésére alkalmazzák) vagy vírusellenes szerek, mint például a ritonavir (a HIV/AIDS kezelésére alkalmazzák).
- metformin, a cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszer.

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

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség

El kell mondja kezelőorvosának, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy terhes lehet). Kezelőorvosa általában azt fogja tanácsolni Önnek, hogy hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését, mielőtt teherbe esik, vagy amint megtudja, hogy terhes, és azt fogja javasolni, hogy szedjen egy másik gyógyszert a Neparvis helyett.

Ez a gyógyszer a korai terhesség alatt nem javasolt, és tilos szedni, ha már több mint 3 hónapos terhes, mivel súlyosan károsíthatja a gyermekét, ha a terhesség harmadik hónapja után alkalmazza.

Szoptatás

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Neparvis nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 97 mg/103 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Neparvis-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Felnőttek

A kezelést rendszerint naponta kétszer egy 24 mg/26 mg-os vagy 49 mg/51 mg-os tabletta szedésével fogja kezdeni (egy tabletta reggel, és egy tabletta este). Kezelőorvosa az Ön korábban szedett gyógyszerei, valamint a vérnyomása alapján fogja meghatározni az Ön pontos kezdő adagját. Ezután kezelőorvosa attól függően fogja módosítani az adagot 2-4 hetenként, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, mindaddig, amíg meg nem találja az Ön számára megfelelő adagot.

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

Gyermekek és serdülők (egy éves kortól)

A kezdőadagot az Ön (vagy gyermeke) kezelőorvosa határozza meg a testsúly és más tényezők, köztük a korábban szedett gyógyszerek alapján. A kezelőorvos addig módosítja az adagot 2-4 hetenként, amíg meg nem találja a legjobb adagot.

A Neparvis-t naponta kétszer kell beadni (egy tabletta reggel, és egy tabletta este).

A Neparvis filmtabletta nem alkalmazható 40 kg alatti testsúlyú gyermekeknél. Ezen betegek számára a Neparvis granulátum áll rendelkezésre.

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

A tablettát egy pohár vízzel kell lenyelni. A Neparvis-t beveheti étellel együtt vagy anélkül. Nem ajánlott széttörni vagy összezúzni a tablettákat.

Ha az előírtnál több Neparvis-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Neparvis-t

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

Ha idő előtt abbahagyja a Neparvis szedését

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek.

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

További, lehetséges mellékhatások:

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

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- alacsony vérnyomás, amely tünetként szédülést és kábultságot okozhat (hipotónia);
- magas káliumszint a vérben, amelyet vérvizsgálattal mutatnak ki (hiperkalémia);
- csökkent veseműködés (vesekárosodás).

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- köhögés;
- szédülés;
- hasmenés;
- alacsony vörösvértestszám, amelyet vérvizsgálattal mutatnak ki (vérszegénység);
- fáradtság (kimerültség);
- a vese képtelensége arra, hogy megfelelően működjön (akut veseelégtelenség);
- alacsony káliumszint a vérben, amelyet vérvizsgálattal mutatnak ki (hipokalémia);
- fejfájás;
- ájulás (szinkope);
- gyengeség (aszténia);
- hányinger;
- alacsony vérnyomás (szédülés, kábultság), amikor ülő vagy fekvő testhelyzetből feláll;
- gyomorhurut (gyomorfájdalom, hányinger);
- forgó jellegű szédülés (vertigó);
- alacsony vércukorszint, amelyet vérvizsgálattal mutatnak ki (hipoglikémia).

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- bőrkiütéssel és viszketéssel járó allergiás reakció (túlérzékenység);
- szédülés, amikor ülő testhelyzetből feláll (poszturális szédülés)
- alacsony nátriumszint a vérben, amelyet vérvizsgálattal mutatnak ki (hiponatrémia).

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- olyan dolgokat lát, hall vagy érzel, amik nincsenek jelen (hallucinációk);
- az alvási szokások megváltozása (alvászavar).

Nagyon ritka (10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- téveszmék (paranoia)
- a bélfal megduzzadása (intesztinális angioödéma), amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- hirtelen, akaratlan izomrángás (mioklonus).

Mellékhatások bejelentése

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

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

5. Hogyan kell a Neparvis-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a csomagolása sérült vagy a felbontás jelei láthatók rajta.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Neparvis?

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

Milyen a Neparvis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

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

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

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

A tabletták 14, 20, 28 vagy 56 tablettát tartalmazó csomagolásban és 7 dobozból álló, egyenként 28 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kaphatók. A 49 mg/51 mg és 97 mg/103 mg-os tabletták 3 dobozból álló, egyenként 56 tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolásban is kaphatók.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

Novartis Farma S.p.A
Via Provinciale Schito 131
80058 Torre Annunziata (NA)
Olaszország

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

LEK farmacevtska družba d. d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDAVA
Trimlini 2D
Lendava 9220
Szlovénia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Németország

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Neparvis 6 mg/6 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában
Neparvis 15 mg/16 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában
szakubitril/valzartán

Mielőtt Ön (vagy gyermeke) elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert fontos információkat tartalmaz.

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

A betegájékoztató tartalma:

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

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

A Neparvis egy angiotenzin-receptor neprilizin-inhibitort tartalmazó szívgyógyszer. Két hatóanyaga van, a szakubitril és a valzartán.

A Neparvis-t a tartósan fennálló szívelégtelenség egyik fajtájának kezelésére alkalmazzák gyermekeknél és serdülőknél (egy éves kortól).

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

2. Tudnivalók a Neparvis szedése előtt

Ne szedje a Neparvis-t

- ha Ön (vagy gyermeke) allergiás a szakubitrilra, a valzartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön (vagy gyermeke) egy másik típusú gyógyszert, úgynevezett angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlót szed (például enalapril, lizinopril vagy ramipril), amelyet a magas vérnyomás és a szívelégtelenség kezelésére alkalmaznak. Ha ACE-gátlót szedett, az utolsó adag bevétele után várjon 36 órát, mielőtt elkezdni szedni a Neparvis-t (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Neparvis”).
- ha Önnek (vagy gyermekének) valaha angioödémának nevezett reakciója volt (gyorsan kialakuló duzzanat a bőr alatt az arc, a torok, a kar és a láb területén, amely akár életveszélyes is lehet, ha a torok duzzanata elzárja a légutakat), amikor egy ACE-gátlót vagy egy angiotenzin-receptor-blokkolót (ARB) (mint például valzartánt, telmizartánt vagy irbezartánt) szedett.

- ha korábban előfordult Önnél (vagy gyermekénél) öröklött vagy ismeretlen eredetű (idiopátiás) angioödéma.
- ha Önnek (vagy gyermekének) cukorbetegsége vagy vesekárosodása van, és aliszkirén tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel kezelik (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Neparvis”).
- ha Önnek (vagy gyermekének) súlyos májbetegsége van.
- ha Ön (vagy gyermeke) több mint 3 hónapos terhes (lásd „Terhesség és szoptatás”).

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

- ha Önt (vagy gyermekét) angiotenzin-receptor blokkolóval (ARB) vagy aliszkirénnel kezelik (lásd „Ne szedje a Neparvis-t”).
- ha Önnek (vagy gyermekének) valaha angioödémája volt (lásd „Ne szedje a Neparvis-t” és 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”).
- ha a Neparvis alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezeléssel kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba a Neparvis alkalmazását.
- ha Önnek (vagy gyermekének) alacsony a vérnyomása vagy bármilyen más, olyan gyógyszert szed, ami csökkenti a vérnyomását (például a vizeletermelést fokozó gyógyszert, azaz vízhajtót), vagy hányása vagy hasmenése van, különösen akkor, ha Ön 65 éves vagy idősebb, vagy, ha vesebetegsége és alacsony vérnyomása van.
- ha Önnek (vagy gyermekének) vesebetegsége van.
- ha Ön (vagy gyermeke) folyadékhiány miatt kiszáradásos állapotban van.
- ha az Ön (vagy gyermeke) veséjét ellátó verőéren szűkület van.
- ha Önnek (vagy gyermekének) májbetegsége van.
- ha Ön (vagy gyermeke) olyan dolgokat lát, hall vagy érzékel, amik nincsenek jelen (hallucinációk), vagy ha téveszmék fordulnak elő (paranoia), illetve ha megváltoznak az alvási szokásai a Neparvis szedése során.
- ha Önnek (vagy gyermekének) magas a káliumszintje a vérben (hiperkalémia).
- ha Ön (vagy gyermeke) a NYHA szerinti IV. osztályba tartozó szívelégtelenségben szenved (képtelen bármiféle testmozgásra anélkül, hogy panaszai lépnének fel, sőt még nyugalomban is jelentkezhetnek tünetei).

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

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti a vérben lévő kálium és nátrium mennyiségét a Neparvis-kezelés alatt. Emellett kezelőorvosa ellenőrizheti a vérnyomását a kezelés megkezdésekor és az adag növelésekor.

Gyermekek (egy éves kor alatt)

Alkalmazása egy éves kor alatti gyermekeknél nem javasolt. Korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre az ebben a korcsoportban történő alkalmazásról. 40 kg feletti testsúlyú gyermekek számára a Neparvis filmtabletta áll rendelkezésre.

Egyéb gyógyszerek és a Neparvis

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

- ACE-gátlók. Ne szedje a Neparvis-t ACE-gátlókkal együtt. Ha ACE-gátlót szedett, az ACE-gátló utolsó adagjának bevétele után várjon 36 órát, mielőtt elkezd szedni a Neparvis-t (lásd „Ne szedje a Neparvis-t”). Ha abbahagyja a Neparvis szedését, a Neparvis utolsó adagjának bevétele után várjon 36 órát, mielőtt elkezd szedni egy ACE-gátlót.

- egyéb, a szívelégtelenség kezelésére vagy a vérnyomás csökkentésére alkalmazott gyógyszerek, mint például az angiotenzin-receptor blokkolók vagy az aliszkirén (lásd „Ne szedje a Neparvis-t”).
- bizonyos, sztatinek néven ismert gyógyszerek, amelyeket a magas koleszterinszint csökkentésére alkalmaznak (például az atorvasztatin).
- szildenafil, tadalafil, vardenafil vagy avanafil, amelyek a merevedési zavar vagy a tüdőben lévő magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszerek.
- a vérben lévő kálium mennyiségét növelő gyógyszerek. Ezek közé tartoznak a káliumpótlók, a káliumot tartalmazó sópótlók, a káliummegtakarító gyógyszerek és a heparin.
- nem-szteroid gyulladáscsökkentőknek vagy szelektív ciklooxygenáz-2- (COX-2-) gátlóknak nevezett fájdalomcsillapítók. Ha Ön ezek valamelyikét szedi, lehet, hogy a kezelés elkezdésekor vagy annak módosításakor kezelőorvosa ellenőrizni akarja az Ön veseműködését (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).
- lítium, a pszichiátriai betegségek bizonyos típusainak kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- furoszemid, egy, a vízhajtók közé tartozó gyógyszer, amit a termelődő vizelet mennyiségének növelésére alkalmaznak.
- nitroglicerín, az angina pectoris (szív eredetű mellkasi fájdalom) kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- bizonyos típusú antibiotikumok (rifamicin-csoport), ciklosporin (az átültetett szervek kilökődésének megelőzésére alkalmazzák) vagy vírusellenes szerek, mint például a ritonavir (a HIV/AIDS kezelésére alkalmazzák).
- metformin, a cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszer.

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

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség

El kell mondja kezelőorvosának, ha úgy gondolja, hogy Ön (vagy gyermeke) terhes (vagy terhes lehet). Kezelőorvosa általában azt fogja tanácsolni Önnek, hogy hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését, mielőtt teherbe esik, vagy amint megtudja, hogy terhes, és azt fogja javasolni, hogy szedjen egy másik gyógyszert a Neparvis helyett.

Ez a gyógyszer a korai terhesség alatt nem javasolt, és tilos szedni, ha már több mint 3 hónapos terhes, mivel súlyosan károsíthatja a gyermekét, ha a terhesség harmadik hónapja után alkalmazza.

Szoptatás

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Neparvis nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 97 mg/103 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Neparvis-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A kezdőadagot az Ön (vagy gyermeke) kezelőorvosa határozza meg a testsúly és más tényezők, köztük a korábban szedett gyógyszerek alapján. A kezelőorvos addig módosítja az adagot 2-4 hetenként, amíg meg nem találja a legjobb adagot.

A Neparvis-t naponta kétszer kell beadni (egyszer reggel és egyszer este).

A Neparvis granulátum előkészítésének és bevételének módját a használati utasítás mutatja be.

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

Ha az előírtnál több Neparvis-t vett be

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

Ha Ön (vagy gyermeke) elfelejtette bevenni a Neparvis-t

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

Ha Ön (vagy gyermeke) idő előtt abbahagyja a Neparvis szedését

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek.

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

További, lehetséges mellékhatások:

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

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- alacsony vérnyomás, amely tünetként szédülést és kábultságot okozhat (hipotónia);
- magas káliumszint a vérben, amelyet vörvizsgálattal mutatnak ki (hiperkalémia);
- csökkent veseműködés (vesekárosodás).

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- köhögés;
- szédülés;
- hasmenés;
- alacsony vörösvértestszám, amelyet vérvizsgálattal mutatnak ki (vérszegénység);
- fáradtság (kimerültség);
- a vese képtelensége arra, hogy megfelelően működjön (akut veseelégtelenség);
- alacsony káliumszint a vérben, amelyet vérvizsgálattal mutatnak ki (hipokalémia);
- fejfájás;
- ájulás (szinkope);
- gyengeség (aszténia);
- hányinger;
- alacsony vérnyomás (szédülés, kábultság), amikor ülő vagy fekvő testhelyzetből feláll;
- gyomorhurut (gyomorfájdalom, hányinger);
- forgó jellegű szédülés (vertigó);
- alacsony vércukorszint, amelyet vérvizsgálattal mutatnak ki (hipoglikémia).

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- bőrkírással és viszketéssel járó allergiás reakció (túlérzékenység);
- szédülés, amikor ülő testhelyzetből feláll (poszturális szédülés);
- alacsony nátriumszint a vérben, amelyet vérvizsgálattal mutatnak ki (hiponatrémia).

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- olyan dolgokat lát, hall vagy érzékel, amik nincsenek jelen (hallucinációk);
- az alvási szokások megváltozása (alvászavar).

Nagyon ritka (10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- téveszmék (paranoia)
- a bélfal megduzzadása (intesztinális angioödéma), amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- hirtelen, akaratlan izomrángás (mioklónus).

Mellékhatások bejelentése

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

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

5. Hogyan kell a Neparvis-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a csomagolása sérült vagy a felbontás jelei láthatók rajta.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Neparvis?

- A készítmény hatóanyagai a szakubitril és a valzartán.
 - Neparvis 6 mg/6 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában (granulátum kapszulában): négy darab granulátumot tartalmaz kapszulánként, amelyek összesen 6,1 mg szakubitrilt és 6,4 mg valzartánt (szakubitril-valzartán-nátriumsó formájában) tartalmaznak.
 - Neparvis 15 mg/16 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában (granulátum kapszulában): tíz darab granulátumot tartalmaz kapszulánként, amelyek összesen 15,18 mg szakubitrilt és 16,07 mg valzartánt (szakubitril-valzartán-nátriumsó formájában) tartalmaznak.
- Egyéb összetevők a granulátumban: mikrokristályos cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, magnézium-sztearát, vízmentes, koloid szilícium-dioxid és talkum.
- A filmbevonat összetevői: bázikus butilezett metakrilát-kopolimer, talkum, sztearinsav és nátrium-lauril-szulfát (lásd a 2. pont végén az „A Neparvis nátriumot tartalmaz” című részt).
- A kapszulahéj összetevői: hipromellóz, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172) (csak a Neparvis 15g/16 mg esetében) és jelölőfesték.
 - A jelölőfesték összetevői: sellak, propilén-glikol, vörös vas-oxid (E172), tömény ammóniaoldat és kálium-hidroxid.

Milyen a Neparvis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Neparvis 6 mg/6 mg granulátum fehér vagy halványsárga színű, kerek, hozzávetőlegesen 2 mm átmérőjű, és kapszulában kerül forgalomba. A kapszula piros színű „04” jelöléssel ellátott, fehér színű felső részből és piros színű „NVR” jelöléssel ellátott, átlátszó alsó részből áll. Az alsó és a felső részre is egy nyíl van nyomtatva.

A Neparvis 15 mg/16 mg granulátum fehér vagy halványsárga színű, kerek, hozzávetőlegesen 2 mm átmérőjű, és kapszulában kerül forgalomba. A kapszula piros színű „10” jelöléssel ellátott, sárga színű felső részből és piros színű „NVR” jelöléssel ellátott, átlátszó alsó részből áll. Az alsó és a felső részre is egy nyíl van nyomtatva.

A Neparvis 6 mg/6 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában, valamint a Neparvis 15 mg/16 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában 60 kapszulát tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovskova Ulica 57
1526 Ljubljana
Szlovénia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanyolország

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Németország

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

Utasítások a Neparvis 6 mg/6 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában, valamint a Neparvis 15 mg/16 mg granulátum felnyitásra szánt kapszulában alkalmazásához

Fontos, hogy kövesse az alábbi utasításokat, ugyanis így tudja megfelelően alkalmazni gyermekénél a Neparvis granulátumot. Kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember meg fogja mutatni, mit kell tennie. Ha kérdései vannak, forduljon valamelyikükhöz.

A Neparvis granulátum kétféle hatóanyagtartalmú kapszulában érhető el: 6 mg/6 mg granulátum és 15 mg/16 mg granulátum. A kapszulák buboréksomagolásban kerülnek forgalomba. Akár az egyik, akár mindkettő hatáserősséget kaphatja, attól függően, hogy gyermekének mekkora adagra van szüksége.

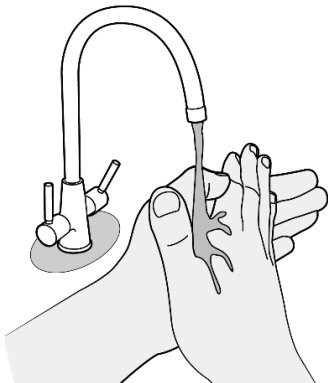
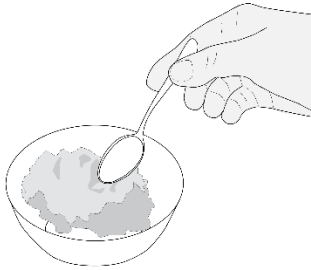
A kétféle hatóanyagtartalmú kapszula a kapszula felső részének színe, valamint a rányomtatott felirat alapján különböztethető meg.

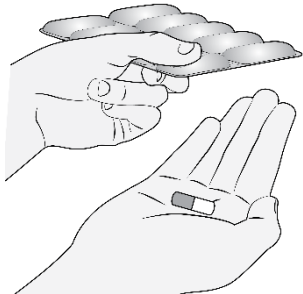
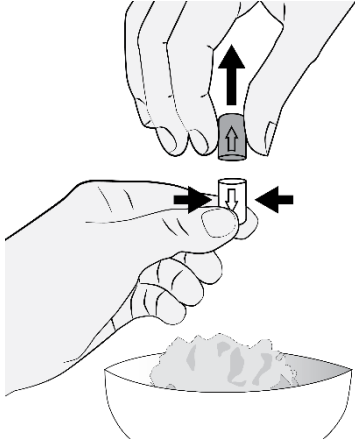
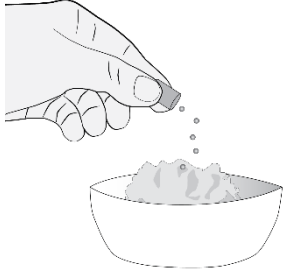
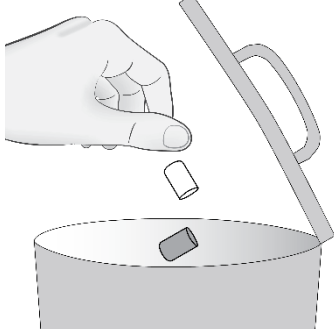
- A 6 mg/6 mg-os hatóanyagtartalmú granulátumot tartalmazó kapszula felső része fehér és a 04-es szám olvasható rajta.
- A 15 mg/16 mg-os hatóanyagtartalmú granulátumot tartalmazó kapszula felső része sárga és a 10-es szám olvasható rajta.

Alkalmazás előtt fel kell nyitni a Neparvis granulátumokat tartalmazó kapszulákat.

NE nyelje le egészben a kapszulát! NE nyelje le az üres kapszulahéjat!

Ha a Neparvis granulátum mindkettő hatáserősségét alkalmazza, ellenőrizze, hogy mindkét hatáserősségű kapszulából pontosan annyit alkalmazzon, amennyit a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember előírt Önnek.

1. lépés	• Mossa és szárítsa meg a kezét.	
2. lépés	• Készítse elő a következőket tiszta, sík felületre: ○ Egy tálka, pohár vagy kanál, benne egy kevés olyan pépes étellel, amelyet a gyermeke szeret. ○ A Neparvis granulátum felnyitásra szánt kapszuláit tartalmazó buboréksomagolás(ok). • Ellenőrizze, hogy a megfelelő hatóanyagtartalmú Neparvis kapszulá(ka)t készítette-e elő.	

3. lépés	Nyomja ki a kapszulá(ka)t a buborékcsoomagolás(ok)ból.	
4. lépés	A kapszula felnyitásához: - Tartsa a kapszulát függőlegesen (a színes felső rész legyen felül), hogy a granulátumok a kapszula aljában legyenek. - Tartsa a kapszulát a pépes étel fölé. - Óvatosan csippentse össze a kapszula közepét, majd finoman húzva válassza el egymástól a kapszulahéj két végét. Ügyeljen, nehogy kiszóródjon a kapszula tartalma.	
5. lépés	- Az összes granulátumot szórja a kapszulából az ételre. - Figyeljen oda, nehogy akár egyetlen granulátum is kimaradjon. Ismételje meg a 4. és az 5. lépést, ha több mint egy kapszulát kell felhasználnia az előírt adaghoz.	
6. lépés	Azonnal etesse meg a granulátumot tartalmazó ételt a gyermekkel, és gondoskodjon arról, hogy gyermeke az egészet elfogyassza. Ügyeljen rá, nehogy gyermeke elrágja a granulátumokat, különben megváltozhat az étel íze.	
7. lépés	Dobja ki az üres kapszulahéjakat.	

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a szakubitril/valzartánra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Figyelembe véve a szakirodalomban a szakubitril és a valzartán humán anyatejbe történő kiválasztódására vonatkozóan rendelkezésre álló adatokat, a PRAC úgy ítéli meg, hogy a szakubitril humán anyatejbe történő kiválasztódása legalábbis észszerű lehetőség.

Figyelembe véve a myoclonusra vonatkozóan rendelkezésre álló, szakirodalomból, valamint spontán jelentésekből – köztük néhány olyan esetet, amelyben szoros időbeli összefüggés és pozitív de-challenge állt fenn – származó adatokat, a PRAC úgy ítéli meg, hogy a szakubitril/valzartán alkalmazása és a myoclonus kialakulása közötti ok-okozati összefüggés fennállása legalábbis észszerű lehetőség.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a szakubitril/valzartán-tartalmú gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A szakubitril/valzartánra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a szakubitril/valzartán hatóanyag(oka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.