

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Neparvis 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete
Neparvis 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete
Neparvis 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Neparvis 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 24,3 mg sakubitrida in 25,7 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrida in valsartana).

Neparvis 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 48,6 mg sakubitrida in 51,4 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrida in valsartana).

Neparvis 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 97,2 mg sakubitrida in 102,8 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrida in valsartana).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Neparvis 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete

Vijoličasto bela ovalna bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, brez razdelilne zareze in z vtisnjenima oznakama "NVR" na eni strani in "LZ" na drugi. Tablete so velike približno 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete

Bledo rumena ovalna bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, brez razdelilne zareze in z vtisnjenima oznakama "NVR" na eni strani in "L1" na drugi. Tablete so velike približno 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rožnata ovalna bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, brez razdelilne zareze in z vtisnjenima oznakama "NVR" na eni strani in "L11" na drugi. Tablete so velike približno 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Srčno popuščanje pri odraslih

Zdravilo Neparvis je indicirano za zdravljenje simptomatskega kroničnega srčnega popuščenja z zmanjšanim iztisnim deležem pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.1).

Srčno popuščanje pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Neparvis je indicirano za zdravljenje simptomatskega kroničnega srčnega popuščenja s sistolično disfunkcijo levega prekata pri otrocih in mladostnikih, ki so stari eno leto ali več (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Splošni vidiki

Zdravila Neparvis se ne sme odmerjati sočasno z zaviralcem angiotenzin konvertaze (ACE - angiotensin-converting enzyme) ali zaviralcem receptorjev angiotenzina II (ARB – angiotensin II receptor blocker). Ker pri sočasni uporabi z zaviralcem ACE obstaja tveganje za angioedem, se ga ne sme uvesti prej kot po preteku vsaj 36 ur od prekinitve zdravljenja z zaviralcem ACE (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

Valsartan, ki ga vsebuje zdravilo Neparvis, ima boljšo biološko uporabnost kot valsartan v drugih formulacijah tablet, ki so dostopne na trgu (glejte poglavje 5.2).

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, naj vzame samo naslednji odmerek po razporedu.

Srčno popuščanje pri odraslih

Priporočeni začetni odmerek zdravila Neparvis je ena 49 mg/51 mg tableta dvakrat na dan, razen v spodaj opisanih primerih. Odmerek je treba na 2-4 tedne podvojiti do ciljnega odmerka, ki je ena tableta 97 mg/103 mg dvakrat na dan, in pri tem upoštevati, kako bolnik prenaša zdravilo (glejte poglavje 5.1).

Če imajo bolniki težave s prenašanjem zdravila (sistolični krvni tlak, ki ne presega 95 mmHg, simptomatsko hipotenzijo, hiperkaliemijo, moteno delovanje ledvic), je priporočeno prilagajanje odmerjanja sočasnih zdravil oziroma začasno znižanje odmerka ali prekinitve odmerjanja zdravila Neparvis (glejte poglavje 4.4).

V študiji PARADIGM-HF so bolnikom zdravilo Neparvis odmerjali v kombinaciji z drugimi zdravili za srčno popuščanje, namesto zaviralcev ACE ali drugih zaviralcev receptorjev angiotenzina II (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih, ki v tem času ne jemljejo zaviralcev ACE ali zaviralcev receptorjev angiotenzina II ali jemljejo nizke odmerke teh zdravil, je na voljo le malo izkušenj, zato je pri uporabi zdravila Neparvis pri teh bolnikih priporočen začetni odmerek 24 mg/26 mg dvakrat na dan in počasna titracija odmerka (podvajanje odmerka na 3-4 tedne) (glejte »Študija TITRATION« v poglavju 5.1).

Zdravila se ne sme uvesti bolnikom, pri katerih koncentracija kalija v serumu presega 5,4 mmol/l ali imajo sistolični krvni tlak pod 100 mmHg (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih s sistoličnim krvnim tlakom 100 do 110 mmHg velja razmisliti o začetnem odmerku 24 mg/26 mg dvakrat na dan.

Srčno popuščanje pri pediatričnih bolnikih

V preglednici 1 so navedeni priporočeni odmerki za pediatrične bolnike. Priporočeni odmerek je treba jemati peroralno dvakrat na dan. Odmerek je treba zviševati na vsaka 2-4 tedne do ciljnega odmerka in pri tem upoštevati, kako bolnik prenaša zdravilo.

Filmsko obložene tablete zdravila Neparvis niso primerne za otroke s telesno maso manj kot 40 kg. Za te bolnike so na voljo zrnca zdravila Neparvis.

Preglednica 1 Priporočena titracija odmerka

Telesna masa bolnika	Odmerek je treba dati dvakrat na dan			
	polovični začetni odmerek*	začetni odmerek	vmesni odmerek	ciljni odmerek
pediatrični bolniki s telesno maso manj kot 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
pediatrični bolniki s telesno maso najmanj 40 kg in manj kot 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
pediatrični bolniki s telesno maso najmanj 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Polovični začetni odmerek je priporočen za bolnike, ki prej niso prejeli zaviralca ACE ali zaviralca receptorjev angiotenzina II ali so prejeli nizke odmerke teh zdravil, za bolnike z okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije [eGFR - estimated glomerular filtration rate] <60 ml/min/1,73 m²) in za bolnike z blago okvaro jeter (glejte posebne skupine bolnikov).

[#] Odmerki 0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg in 3,1 mg/kg se nanašajo na skupno količino sakubitrida in valsartana, ki jo je treba bolniku dati v obliki zrnca.

Za bolnike, ki v tem času ne prejemajo nobenega zaviralca ACE ali zaviralca receptorja angiotenzina II ali prejemajo nizke odmerke teh zdravil, je priporočen polovični začetni odmerek. Za pediatrične bolnike s telesno maso najmanj 40 kg in manj kot 50 kg je priporočen začetni odmerek 0,8 mg/kg dvakrat na dan (v obliki zrnca). Po začetnem obdobju je treba odmerek zvišati na standardni začetni odmerek v skladu s priporočeno titracijo odmerka v preglednici 1 in ga prilagajati na vsake 3-4 tedne.

Na primer, pediatrični bolnik, ki ima telesno maso 25 kg in prej ni prejel zaviralca ACE, naj začne s polovico standardnega začetnega odmerka, kar pomeni 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) dvakrat na dan v obliki zrnca. Po zaokrožitvi na najbližje število celih kapsul to pomeni 2 kapsuli z vsebnostjo 6 mg/6 mg sakubitrid/valsartana dvakrat na dan.

Zdravila se ne sme uvesti bolnikom, pri katerih koncentracija kalija v serumu presega 5,3 mmol/l ali imajo sistolični krvni tlak pod 5. percentilo za starost bolnika. Če imajo bolniki težave s prenašanjem zdravila (sistolični krvni tlak pod 5. percentilo za starost bolnika, simptomatsko hipotenzijo, hiperkaliemijo, moteno delovanje ledvic), je priporočeno prilagajanje odmerjanja sočasno uporabljenih zdravil oziroma začasno znižanje odmerka ali prekinitev jemanja zdravila Neparvis (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Pri starejših bolnikih je treba odmerek prilagoditi njihovi ledvični funkciji.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije 60-90 ml/min/1,73 m²) prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije 30-60 ml/min/1,73 m²) je treba razmisliti o polovičnem začetnem odmerku. Ker je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije <30 ml/min/1,73 m²) na voljo zelo malo kliničnih izkušenj (glejte poglavje 5.1), je pri uporabi zdravila Neparvis potrebna previdnost in je priporočen polovični začetni odmerek. Za pediatrične bolnike s telesno maso od 40 kg do manj kot 50 kg je priporočen začetni odmerek 0,8 mg/kg dvakrat na dan (v obliki zrn). Po začetnem obdobju je treba odmerek zviševati na vsaka 2-4 tedne v skladu s priporočeno titracijo odmerka.

Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ni na voljo nobenih izkušenj in uporaba zdravila Neparvis pri teh bolnikih ni priporočena.

Okvara jeter

Pri odmerjanju zdravila Neparvis bolnikom z blago okvaro jeter (Child-Pugh stopnje A) prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B) ali z vrednostmi aspartat aminotransferaze (AST)/alanin aminotransferaze (ALT), ki več kot dvakrat presegaajo zgornjo mejo normalnih vrednosti, je na voljo le malo kliničnih izkušenj. Pri teh bolnikih je pri uporabi zdravila Neparvis potrebna previdnost in je priporočen polovični začetni odmerek (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Za pediatrične bolnike s telesno maso od 40 kg do manj kot 50 kg je priporočen začetni odmerek 0,8 mg/kg dvakrat na dan (v obliki zrn). Po začetnem obdobju je treba odmerek zviševati na vsaka 2-4 tedne v skladu s priporočeno titracijo odmerka.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter, biliarno cirozo ali holestazo (Child-Pugh stopnje C) je uporaba zdravila Neparvis kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Neparvis pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 1 leto, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Neparvis je mogoče jemati skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Tablete je treba zaužiti s kozarcem vode. Lomljenje ali drobljenje tablet ni priporočeno.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Sočasna uporaba z zaviralci ACE (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Zdravila Neparvis se ne sme odmerjati prej kot po preteku 36 ur od prekinitve zdravljenja z zaviralcem ACE.
- Anamneza angioedema zaradi predhodnega zdravljenja z zaviralcem ACE ali zaviralcem angiotenzinskih receptorjev (glejte poglavje 4.4).
- Dedni ali idiopatski angioedem (glejte poglavje 4.4).
- Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pri bolnikih z okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije <60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- Huda okvara jeter, biliarna ciroza ali holestaza (glejte poglavje 4.2).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (sistema RAA)

- Sočasna uporaba sakubitril/valsartana z zaviralcem ACE je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.3). Zdravljenja s sakubitril/valsartanom se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od odmerjanja zadnjega odmerka zaviralca ACE. Če bolnik prekine zdravljenje s sakubitril/valsartanom, se zdravljenja z zaviralcem ACE ne sme začeti prej kot po preteku 36 ur od odmerjanja zadnjega odmerka sakubitril/valsartana (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.5).
- Sočasna uporaba sakubitril/valsartana z neposrednim zaviralcem renina, kot je aliskiren, ni priporočena (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba sakubitril/valsartana z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pri bolnikih z okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.3 in 4.5).
- Zdravilo Neparvis vsebuje valsartan, zato se ga ne sme odmerjati sočasno z drugim zdravilom, ki vsebuje zaviralec angiotenzinskih receptorjev (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Hipotenzija

Zdravila se ne sme uvesti, če sistolični krvni tlak pri odraslem bolniku ne znaša $\geq 100 \text{ mmHg}$ oziroma če pri pediatričnem bolniku ne presega vrednosti 5. percentile za njegovo starost. Uporabe zdravila pri bolnikih s sistoličnim krvnim tlakom pod navedenimi vrednostmi niso proučevali (glejte poglavje 5.1). Pri odraslih bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli sakubitril/valsartan, so poročali o primerih simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih, ki so bili stari 65 let ali več, pri bolnikih z ledvičnim obolenjem in bolnikih z nizkim sistoličnim krvnim tlakom ($<112 \text{ mmHg}$). Ob začetku zdravljenja oziroma med titriranjem odmerka sakubitril/valsartana je treba rutinsko spremljati krvni tlak. Če pride do hipotenzije, je priporočeno znižanje odmerka ali prekinitev zdravljenja s sakubitril/valsartanom (glejte poglavje 4.2). Razmisliti je treba o prilagajanju odmerjanja diuretikov, sočasno uporabljenih antihipertenzivov in odpravljanju drugih vzrokov hipotenzije (na primer hipovolemije). Verjetnost za simptomatsko hipotenzijo je večja pri bolnikih s hipovolemijo zaradi na primer zdravljenja z diuretiki, diete z zmanjšanim vnosom soli, diareje ali bruhanja. Pomanjkanje natrija in/ali hipovolemijo je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja s sakubitril/valsartanom, vendar je pri izvajanju takšnih korektivnih ukrepov potreben skrben razmislek zaradi tveganja za volumsko preobremenitev.

Okvara ledvic

Pregled bolnikov s popuščanjem srca mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije. Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic je tveganje za razvoj hipotenzije povečano (glejte poglavje 4.2). Izkušeni bolniki s hudo okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), je zelo malo in pri teh bolnikih je tveganje za hipotenzijo lahko najbolj povečano (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ni na voljo nobenih izkušenj in uporaba sakubitril/valsartana pri teh bolnikih ni priporočena.

Zmanjšanje delovanja ledvic

Uporaba sakubitril/valsartana je lahko povezana z zmanjšanim delovanjem ledvic. Dehidracija ali sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko to tveganje še povečata (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih s klinično pomembnim zmanjšanjem delovanja ledvic je treba razmisliti o znižanju odmerjanja zdravila.

Hiperkaliemija

Zdravila se ne sme uvesti, če vrednost kalija v serumu presega 5,4 mmol/l pri odraslih bolnikih oziroma presega 5,3 mmol/l pri pediatričnih bolnikih. Uporaba sakubitril/valsartana je lahko povezana s povečanjem tveganja za hiperkaliemijo, lahko pa pride tudi do hipokaliemije (glejte poglavje 4.8). Priporočeno je spremljanje vrednosti kalija v serumu, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so okvara ledvic, sladkorna bolezen, ali hipoaldosteronizem, oziroma pri bolnikih na dieti s povečanim vnosom kalija ali tistih, ki prejemajo antagoniste mineralokortikoidov (glejte poglavje 4.2). Če pri bolnikih pride do klinično pomembne hiperkaliemije, je priporočeno prilagajanje odmerkov sočasno uporabljenih zdravil ali začasno znižanje odmerka oziroma prekinitev odmerjanja. Če vrednost kalija v serumu presega 5,4 mmol/l, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Angioedem

Pri bolnikih, ki so prejeli sakubitril/valsartan, so poročali o angioedemu. Če pride do angioedema, je treba zdravljenje s sakubitril/valsartanom takoj prekiniti in poskrbeti za ustrezno zdravljenje in spremljanje bolnika, dokler znaki in simptomi angioedema niso v celoti in trajno odpravljeni. Bolnikom zdravila ne smemo ponovno uvesti. V primerih potrjenega angioedema, pri katerem je bilo otekanje omejeno le na obraz in ustnice, se je stanje večinoma popravilo brez zdravljenja, pri tem pa je bila uporaba antihistaminikov koristna za lajšanje simptomov.

Angioedem povezan z edemom grla je lahko smrten. Kadar so zajeti jezik, glotis ali grlo, kar lahko povzroči zaporo dihalnih poti, je treba takoj začeti z ustreznim zdravljenjem, na primer z apliciranjem raztopine adrenalina 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) in/ali z ukrepi za zagotavljanje prehodnosti dihalnih poti.

Bolnikov z angioedemom v anamnezi niso proučevali. Pri njih je lahko tveganje za angioedem povečano, zato je pri uporabi sakubitril/valsartana pri teh bolnikih potrebna previdnost. Uporaba sakubitril/valsartana je kontraindicirana pri bolnikih z anamnezo angioedema zaradi predhodnega zdravljenja z zaviralcem ACE ali zaviralcem angiotenzinskih receptorjev ali z dednim ali idiopatskim angioedemom (glejte poglavje 4.3).

Bolniki črne rase so bolj nagnjeni k razvoju angioedema (glejte poglavje 4.8).

Bolniki s stenozo ledvične arterije

Pri bolnikih z obojestransko ali enostransko stenozo ledvične arterije lahko uporaba sakubitril/valsartana zviša koncentracije sečnine v krvi in kreatinina v serumu. Pri bolnikih s stenozo ledvične arterije je potrebna previdnost, priporočeno pa je spremljanje delovanja ledvic.

Bolniki, ki so po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (NYHA- New York Heart Association) uvrščeni v funkcijski razred IV

Zaradi majhnega obsega izkušenj v populaciji bolnikov, ki so po klasifikacij NYHA uvrščeni v funkcijski razred IV, je pri uvajanju sakubitril/valsartana tem bolnikom potrebna previdnost.

Natriuretični peptid tipa B (možganski natriuretični peptid, BNP)

Pri bolnikih, ki prejemajo sakubitril/valsartan, možganski natriuretični peptid ni primeren biološki označevalec srčnega popuščanja, saj je substrat neprilizina (glejte poglavje 5.1).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B) oziroma z vrednostmi aspartat aminotransferaze (AST) ali alanin aminotransferaze (ALT), ki več kot dvakrat presegajo zgornjo mejo normalnih vrednosti, je na voljo le malo kliničnih izkušenj. Pri teh bolnikih je lahko izpostavljenost zdravilu povečana, varnost uporabe pa ni dokazana. Pri uporabi zdravila pri teh bolnikih je torej potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter, biliarno cirozo ali holestazo (Child-Pugh stopnje C) je uporaba sakubitril/valsartana kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Psihiatrične motnje

Z uporabo sakubitril/valsartana povezujejo psihiatrične dogodke, kot so halucinacije, paranoja in motnje spanja v okviru psihotičnih dogodkov. Če pri bolniku pride do takih dogodkov, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s sakubitril/valsartanom.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek 97 mg/103 mg, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije, ki so razlog za kontraindikacije

Zaviralci ACE

Sočasna uporaba sakubitril/valsartana in zaviralcev ACE je kontraindicirana, saj sočasno zaviranje neprilizina (NEP) in ACE lahko poveča tveganje za angioedem. Zdravljenja s sakubitril/valsartanom se ne sme začeti prej kot po preteku 36 ur od odmerjanja zadnjega odmerka zaviralca ACE. Zdravljenja z zaviralcem ACE se ne sme začeti prej kot po preteku 36 ur od odmerjanja zadnjega odmerka sakubitril/valsartana (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Aliskiren

Sočasna uporaba sakubitril/valsartana z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pri bolnikih z okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.3). Uporaba sakubitril/valsartana v kombinaciji z neposrednimi zaviralci renina, kot je aliskiren, ni priporočena (glejte poglavje 4.4). Uporaba sakubitril/valsartana v kombinaciji z aliskirenom bi lahko povečala pogostnost neželenih učinkov, kot so hipotenzija, hiperkaliemija in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Interakcije, zaradi katerih sočasna uporaba ni priporočena

Sakubitril/valsartan vsebuje valsartan, zato se ga ne sme odmerjati sočasno z drugim zdravilom, ki vsebuje zaviralec angiotenzinskih receptorjev (glejte poglavje 4.4).

Interakcije, zaradi katerih je potrebna previdnost

Substrati prenašalcev OATP1B1 in OATP1B3, na primer statini

Podatki *in vitro* kažejo, da sakubitril zavira prenašalca OATP1B1 in OATP1B3, zato bi zdravilo Neparvis lahko povečalo sistemsko izpostavljenost substratom OATP1B1 in OATP1B3, kot so statini. Sočasna uporaba sakubitril/valsartana je do 2-krat zvišala C_{\max} atorvastatina in njegovih presnovkov in do 1,3-krat povečala AUC. Pri sočasni uporabi sakubitril/valsartana s statini je potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi simvastatina in zdravila Neparvis niso opažali nobenih klinično pomembnih interakcij.

Zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), vključno s sildenafilom

Pri bolnikih, ki so imeli hipertenzijo in so dosegli stanje dinamičnega ravnovesja pri odmerjanju sakubitril/valsartana, je dodatek enkratnega odmerka sildenafila povzročil bistveno večje znižanje krvnega tlaka kot odmerjanje samo sakubitril/valsartana. Iz tega razloga je pri uvedbi sildenafila ali katerega od drugih zaviralcev PDE5 bolnikom, ki prejemajo sakubitril/valsartan, potrebna previdnost.

Kalij

Sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, (triamterena, amilorida), antagonistov mineralokortikoidov (npr. spironolaktona, eplerenona), nadomestkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih učinkovin (kot je heparin) lahko poveča vrednosti kalija in kreatinina v serumu. Pri sočasni uporabi sakubitril/valsartana in navedenih zdravil je priporočeno spremljanje vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2)

Pri starejših bolnikih, bolnikih s hipovolemijo (med katere sodijo tudi bolniki, ki prejemajo diuretike) in pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic lahko sočasna uporaba sakubitril/valsartana in nesteroidnih protivnetnih zdravil povečuje tveganje za poslabšanje ledvične funkcije. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo sakubitril/valsartan in nesteroidna protivnetna zdravila, je zato priporočeno spremljanje ledvične funkcije v času uvedbe ali spreminjanja zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Litij

Med sočasno uporabo litija in zaviralcev ACE ali zaviralcev receptorjev angiotenzina II, vključno s sakubitril/valsartanom, so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovega toksičnega delovanja, zato uporaba te kombinacije ni priporočena. Če se pokaže, da je treba uporabiti tako kombinacijo, je priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu. Če bolnik uporablja tudi diuretik, je lahko tveganje za toksično delovanje dodatno povečano.

Furosemid

Sočasna uporaba sakubitril/valsartana in furosemida ni vplivala na farmakokinetiko sakubitril/valsartana, je pa znižala C_{max} furosemida za 50 % in zmanjšala njegovo AUC za 28 %. Volumen izločenega urina se ni bistveno spremenil, izločanje natrija z urinom pa se je zmanjšalo v času od 4 do 24 ur po sočasnem odmerjanju. V študiji PARADIGM-HF so bolniki, ki so prejemali sakubitril/valsartan, prejemali furosemid v nespremenjenem dnevnem odmerku od izhodišča do konca študije.

Nitrati, na primer nitroglicerina

Med sakubitril/valsartanom in intravensko apliciranim nitroglicerinom ni bilo nobenih interakcij, povezanih z znižanjem krvnega tlaka. Sočasna uporaba nitroglicerina in sakubitril/valsartana je bila povezana z znižanjem srčne frekvence za 5 utripov na minuto v primerjavi z odmerjanjem samo nitroglicerina. Pri sočasni uporabi sakubitril/valsartana in sublingvalne, peroralne ali transdermalne oblike nitratov lahko pride do podobnih učinkov na srčno frekvenco. Prilagajanje odmerkov načeloma ni potrebno.

Prenašalci OATP in MRP2

Aktivni presnovek sakubitrida (substancia LBQ657) in valsartan sta substrata OATP1B1, OATP1B3, OAT1 in OAT3, valsartan pa je tudi substrat MRP2. Iz tega razloga lahko sočasna uporaba sakubitril/valsartana z zaviralci OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (kot sta rifampicin in ciklosporin), OAT1 (kot sta tenofovir in cidofovir) ali MRP2 (kot je ritonavir) poveča sistemsko izpostavljenost substanci LBQ657 oziroma valsartanu. Pri uvedbi ali ukinjanju sočasnega zdravljenja s takšnimi zdravili je zato potrebna ustrezna pozornost.

Metformin

Sočasna uporaba sakubitril/valsartana in metformina je zmanjšala vrednosti tako C_{max} kot AUC metformina za 23 %. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Iz tega razloga je pri bolnikih, ki prejemajo metformin, ob uvedbi sakubitril/valsartana treba oceniti bolnikov klinični status.

Zdravila brez pomembnih interakcij

Pri sočasni uporabi sakubitril/valsartana z naslednjimi zdravili niso opažali klinično pomembnih interakcij: digoksin, varfarin, hidroklorotiazid, amlodipin, omeprazol, karvedilol ali kombinacija levonorgestrela in etinilestradiola.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

V prvem trimesečju nosečnosti uporaba sakubitril/valsartana ni priporočena, v drugem in tretjem trimesečju pa je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Valsartan

Epidemiološki podatki niso prepričljivo potrdili tveganja za teratogeno delovanje pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo podatkov glede tveganja pri uporabi zaviralcev receptorjev angiotenzina II iz kontroliranih epidemioloških raziskav, lahko podobno tveganje obstaja tudi pri tej skupini zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba preiti na uporabo drugih antihipertenzivnih zdravil z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če velja, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralcem receptorjev angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralcem receptorjev angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, uvesti druga zdravila. Znano je, da izpostavljenost zaviralcem receptorjev angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela osifikacija lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija).

V primeru izpostavljenosti zaviralcem receptorjev angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočen ultrazvočni pregled ledvične funkcije in lobanje. Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce receptorjev angiotenzina II, je treba skrbno opazovati glede hipotenzije (glejte poglavje 4.3).

Sakubitril

O uporabi sakubitrila pri nosečnicah ni na voljo nobenih podatkov. Študije na živalih so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Sakubitril/valsartan

O uporabi sakubitril/valsartana pri nosečnicah ni na voljo nobenih podatkov. Študije sakubitril/valsartana na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se sakubitril/valsartan izloča v materino mleko. Sestavini zdravila Neparvis - sakubitril in valsartan - sta se izločali v mleko doječih podgan (glejte poglavje 5.3). Zaradi možnega tveganja za neželene učinke na dojene novorojence/otroke uporaba zdravila v času dojenja ni priporočena. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja ali prenehanjem zdravljenja z zdravilom Neparvis v času dojenja, pri čemer je treba pretehtati, kako pomemben je sakubitril/valsartan za mater.

Plodnost

O vplivu sakubitril/valsartana na plodnost pri ljudeh ni na voljo nobenih podatkov. V študijah tega zdravila na podganah niso ugotovili nobenega vpliva na plodnost samcev in samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Sakubitril/valsartan ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji in upravljanju s stroji je treba upoštevati, da občasno lahko pride do omotice ali utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Neželeni učinki, o katerih so med zdravljenjem s sakubitril/valsartanom najbolj pogosto poročali pri odraslih, so bili hipotenzija (17,6 %), hiperkaliemija (11,6 %) in okvara ledvic (10,1 %) (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki so prejeli sakubitril/valsartan, so poročali o pojavljanju angioedema (0,5 %) (glejte opis izbranih neželenih učinkov).

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in nato po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2 Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Prednostni izraz	Kategorija pogostnosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	pogosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	občasni
Presnovne in prehranske motnje	hiperkaliemija*	zelo pogosti
	hipokaliemija	pogosti
	hipoglikemija	pogosti
	hiponatriemija	občasni
Psihiatrične motnje	halucinacije**	redki
	motnje spanja	redki
	paranoja	zelo redki
Bolezni živčevja	omotica	pogosti
	glavobol	pogosti
	sinkopa	pogosti
	posturalna omotica	občasni
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vertoglavica	pogosti
Žilne bolezni	hipotenzija*	zelo pogosti
	ortostatska hipotenzija	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	pogosti
Bolezni prebavil	diareja	pogosti
	navzea	pogosti
	gastritis	pogosti
Bolezni kože in podkožja	srbež	občasni
	izpuščaj	občasni
	angioedem*	občasni
Bolezni sečil	okvara ledvic*	zelo pogosti
	ledvična odpoved (odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic)	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pogosti
	astenija	pogosti

* glejte opis izbranih neželenih učinkov

** vključno s slušnimi in vidnimi halucinacijami

Opis izbranih neželenih učinkov

Angioedem

Pri bolnikih, ki so prejeli sakubitril/valsartan, so poročali o angioedemu. V študiji PARADIGM-HF so o angioedemu poročali pri 0,5 % bolnikov, ki so prejeli sakubitril/valsartan, v primerjavi z 0,2 % tistih bolnikov, ki so prejeli enalapril. Angioedem so z večjo pogostnostjo opazili pri bolnikih črne rase, in sicer pri tistih, ki so prejeli sakubitril/valsartan (2,4 %), in tistih, ki so prejeli enalapril (0,5 %) (glejte poglavje 4.4).

Hiperkaliemija in vrednosti kalija v serumu

V študiji PARADIGM-HF so o hiperkaliemiji, in vrednosti kalija v serumu $>5,4$ mmol/l poročali pri 11,6 % oziroma 19,7 % bolnikov, ki so prejeli sakubitril/valsartan, in pri 14,0 % oziroma 21,1 % tistih bolnikov, ki so prejeli enalapril.

Krvni tlak

V študiji PARADIGM-HF so o hipotenziji in klinično pomembno znižanem sistoličnem krvnem tlaku (vrednosti <90 mmHg in znižanju za >20 mmHg od izhodiščne vrednosti) poročali pri 17,6 % oziroma 4,76 % bolnikov, ki so prejeli sakubitril/valsartan, v primerjavi z 11,9 % oziroma 2,67 % pri bolnikih, ki so prejeli enalapril.

Okvara ledvic

V študiji PARADIGM-HF so o okvari ledvic poročali pri 10,1 % bolnikov, ki so prejeli sakubitril/valsartan, in pri 11,5 % tistih bolnikov, ki so prejeli enalapril.

Pediatrična populacija

V študiji PANORAMA-HF so varnost sakubitril/valsartana v primerjavi z enalaprilom ocenjevali v randomizirani, aktivno kontrolirani 52-tedenski študiji pri 375 pediatričnih bolnikih s srčnim popuščanjem, starih od 1 meseca do manj kot 18 let. Varnostni profil, ki so ga opazili pri pediatričnih bolnikih, ki so bili stari od 1 meseca do manj kot 18 let in so prejeli sakubitril/valsartan, je bil podoben varnostnemu profilu pri odraslih bolnikih. Varnostnih podatkov o uporabi pri bolnikih v starosti od 1 meseca do manj kot 1 leto je bilo malo.

Na voljo je le malo varnostnih podatkov o uporabi pri pediatričnih bolnikih z zmerno okvaro jeter oziroma z zmerno do hudo okvaro ledvic.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh je na voljo le malo podatkov. Pri zdravih odraslih prostovoljcih so proučevali odmerjanje enkratnega odmerka sakubitril/valsartana s 583 mg sakubitrida in 617 mg valsartana ter večkratnih odmerkov po 437 mg sakubitrida in 463 mg valsartana (v 14 dneh), kar so preiskovanci dobro prenašali.

Glede na to, da sakubitril/valsartan znižuje krvni tlak, bi bil najbolj verjeten simptom prevelikega odmerjanja lahko hipotenzija. V tem primeru bi bilo treba poskrbeti za simptomatsko zdravljenje.

Zdravila po vsej verjetnosti ni mogoče odstranjevati iz telesa s hemodializo, ker se v veliki meri veže na beljakovine (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem; blokatorji receptorjev za angiotenzin II (ARBs), druge kombinacije, oznaka ATC: C09DX04

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja sakubitril/valsartana je zaviranje angiotenzinskih receptorjev in neprilizina, in sicer s substanco LBQ657, ki je aktivni metabolit predzdravila sakubitrida, zavira neprilizin (nevtralno endopeptidazo, NEP), hkrati pa z valsartanom zavira tudi receptor za angiotenzin II tipa 1 (AT1). Komplementarne srčno-žilne koristi sakubitril/valsartana pri bolnikih s srčnim popuščanjem je mogoče pripisati delovanju substance LBQ657 (ta povečuje obseg delovanja peptidov, ki jih sicer razgrajuje neprilizin, kot so natriuretični peptidi) ter hkratnemu delovanju valsartana, ki zavira delovanje angiotenzina II. Natriuretični peptidi delujejo tako, da aktivirajo membranski receptor z vključeno gvanilat-ciklazo, kar poveča koncentracijo sekundarnega obveščevalca cikličnega gvanozin monofosfata (cGMP), to pa bi lahko povzročilo vazodilatacijo, natriurezo in diurezo, povečalo hitrost glomerulne filtracije in pretok krvi skozi ledvice, zaviralo sproščanje renina in aldosterona, zmanjšalo aktivnost simpatičnega živčnega sistema in delovalo antihipertrofično in antifibrotično.

Valsartan s selektivnim zaviranjem receptorja AT1 onemogoča negativne učinke angiotenzina II na srce, žilje in ledvice, zavira pa tudi od angiotenzina II odvisno sproščanje aldosterona. S tem preprečuje dolgotrajno aktiviranost sistema renin-angiotenzin-aldosteron, ki bi sicer povzročala vazokonstrikcijo, zadrževanje natrija in tekočine v ledvicah, aktivirala rast in razmnoževanje celic in posledično omogočila maladaptivno remodeliranje srca in žilja.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamične učinke sakubitril/valsartana so ocenjevali po odmerjanju enkratnega odmerka oziroma večkratnih odmerkov zdravim osebam in bolnikom s srčnim popuščanjem: gre za pričakovane učinke pri hkratnem zaviranju neprilizina in sistema RAA. V 7-dnevni z valsartanom kontrolirani študiji pri bolnikih z zmanjšanim iztisnim deležem (HFREF) je odmerjanje sakubitril/valsartana omogočilo začetno povečanje natriureze, zvišanje koncentracije cGMP v urinu in znižanje plazemskih koncentracij srednjega dela predstopnje atrijskega natriuretičnega peptida (angl. *mid-regional pro-atrial natriuretic peptide*, MR-proANP) in N-terminalnega dela predstopnje hormona možganskega natriuretičnega peptida (angl. *N-terminal prohormone brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) v primerjavi z uporabo valsartana. V 21-dnevni študiji pri bolnikih z zmanjšanim iztisnim deležem je uporaba sakubitril/valsartana statistično značilno zvišala koncentraciji ANP in cGMP v urinu in koncentracijo cGMP v plazmi ter znižala plazemske vrednosti NT-proBNP, aldosterona in endotelina-1 v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi. Blokirani so bili tudi receptorji AT1, kar je dokazovalo povečanje aktivnosti renina v plazmi in zvišanje koncentracije renina v plazmi. V študiji PARADIGM-HF je sakubitril/valsartan znižal vrednost NT-proBNP v plazmi in zvišalo koncentraciji BNP v plazmi ter cGMP v urinu v primerjavi z uporabo enalapрила. V študiji PANORAMA-HF so znižane vrednosti NT-proBNP v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi opažali v 4. in 12. tednu pri uporabi sakubitril/valsartana (za 40,2 % oziroma 49,8 %) in pri uporabi enalapрила (za 18,0 % oziroma 44,9 %). Vrednosti NT-proBNP so se med študijo še naprej zniževale in so v 52. tednu pri uporabi sakubitril/valsartana dosegle znižanje za 65,1 % od izhodiščnih vrednosti, pri uporabi enalapрила pa znižanje za 61,6 % od izhodiščnih vrednosti. BNP ni ustrezen biološki označevalec za spremljanje bolnikov s srčnim popuščanjem, ki prejemajo sakubitril/valsartan, saj je BNP substrat neprilizina (glejte poglavje 4.4). NT-proBNP pa ni substrat neprilizina in je zato bolj primeren kot biološki označevalec.

V podrobni klinični študiji intervala QTc pri zdravih moških enkratna odmerka sakubitril/valsartana z 194 mg sakubitriila in 206 mg valsartana ter s 583 mg sakubitriila in 617 mg valsartana nista vplivala na repolarizacijo srca.

Neprilizin je eden od številnih encimov, ki so vpleteni v odstranjevanje amiloida- β (A β) iz možganov in cerebrospinalnega likvorja. Odmerjanje sakubitril/valsartana v odmerku 194 mg sakubitriila in 206 mg valsartana enkrat na dan dva tedna je pri zdravih osebah povzročilo zvišanje koncentracije amiloida- β 1-38 v likvorju v primerjavi s placebom, pri tem pa se koncentraciji amiloida- β 1-40 in amiloida- β 1-42 nista spremenili. Klinični pomen te ugotovitve ni znan (glejte poglavje 5.3).

Klinična učinkovitost in varnost

Jakosti 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg oziroma 97 mg/103 mg so v nekaterih publikacijah navajali kot odmerke 50 mg, 100 mg oziroma 200 mg.

Študija PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, ključna študija faze III, je bila multinacionalna, randomizirana, dvojno slepa študija z 8442 bolniki, v kateri so primerjali sakubitril/valsartan z enalaprilom, oba pa so poleg drugih zdravil za srčno popuščanje dajali odraslim bolnikom, ki so imeli kronično popuščanje srca razredov II-IV po klasifikaciji NYHA in zmanjšan iztisni delež (iztisni delež levega prekata, angl. *left ventricular ejection fraction* [LVEF] ≤ 40 %, kar so kasneje spremenili na ≤ 35 %). Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz pogostnosti srčno-žilne smrti in hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja. Bolniki, ki so imeli sistolični krvni tlak < 100 mmHg, hudo ledvično okvaro (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije < 30 ml/min/1,73 m²) ali hudo okvaro jeter so bili izločeni v presejalnem (screening) postopku in jih zato niso prospektivno ocenjevali.

Pred vključitvijo v študijo so bili bolniki ustrezno zdravljeni z zdravili, ki predstavljajo standard zdravljenja, med drugim z zaviralci ACE/angiotenzinskih receptorjev (> 99 %), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (94 %), antagonisti mineralokortikoidov (58 %) in diuretiki (82 %). Spremljanje bolnikov je trajalo mediano 27 mesecev, bolniki pa so bili zdravljeni največ 4,3 leta.

Bolniki so morali prekiniti dotedanje zdravljenje z zaviralci ACE oziroma zaviralci angiotenzinskih receptorjev in se vključiti v obdobje enojno slepega uvajalnega zdravljenja, v katerem so najprej prejeli enalapril 10 mg dvakrat na dan, nato enojno slepo zdravljenje s sakubitril/valsartanom v odmerku 100 mg dvakrat na dan, nato pa so jim odmerek zvišali na 200 mg dvakrat na dan (za podatke o prekinitvah zdravljenja v tem obdobju glejte poglavje 4.8). Po tem obdobju so jih vključili v obdobje randomiziranega dvojno slepega zdravljenja, v katerem so prejeli bodisi sakubitril/valsartan 200 mg ali enalapril 10 mg dvakrat na dan [sakubitril/valsartan (n=4209); enalapril (n=4233)].

Povprečna starost populacije v študiji je bila 64 let, 19 % bolnikov je bilo starih 75 let ali več. Ob randomizaciji je imelo 70 % bolnikov srčno popuščanje razreda II, 24 % razreda III in 0,7 % razreda IV po klasifikaciji NYHA. Povprečne iztisnega deleža levega prekata je znašalo 29 %, pri tem je imelo 963 (11,4 %) bolnikov izhodiščno vrednost iztisnega deleža levega prekata med > 35 % in ≤ 40 %.

V skupini s sakubitril/valsartanom je 76 % bolnikov ob koncu študije vztrajalo pri ciljnem odmerku 200 mg dvakrat na dan (povprečni dnevni odmerek je bil 375 mg). V skupini z enalaprilom je 75 % bolnikov ob koncu študije vztrajalo pri ciljnem odmerku 10 mg dvakrat na dan (povprečni dnevni odmerek je bil 18,9 mg).

Sakubitril/valsartan je bil boljši kot enalapril, saj je zmanjšal tveganje za srčno-žilno smrt ali hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja na 21,8 % v primerjavi z zmanjšanjem na 26,5 % pri bolnikih, ki so prejeli enalapril. Absolutno zmanjšanje tveganja je znašalo 4,7 % za sestavljeni cilj opazovanja (iz pogostnosti srčno-žilne smrti in hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja), 3,1 % za samo pogostnost srčno-žilne smrti in 2,8 % za samo hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja. Relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi z enalaprilom je znašalo 20 % (glejte preglednico 2). Učinek zdravila je bil opazen že zgodaj in se je ohranil v celotnem poteku študije (glejte sliko 1). K zmanjšanju tveganja sta prispevali obe sestavini zdravila. Nenadna smrt je predstavljala 45 % srčno-žilnih smrti, njena pogostnost je bila pri bolnikih s sakubitril/valsartanom za 20 % manjša kot pri bolnikih z enalaprilom (razmerje ogroženosti [HR – hazard ratio]: 0,80, p=0,0082). Odpoved črpalne funkcije srca je predstavljala 26 % srčno-žilnih smrti, njena pogostnost je bila pri bolnikih s sakubitril/valsartanom za 21 % manjša kot pri bolnikih z enalaprilom (razmerje ogroženosti: 0,79, p=0,0338).

Zmanjšanje tveganja, ki so ga opazali, je bilo podobno v vseh podskupinah, na katere so bolnike razdelili po spolu, starosti, rasni pripadnosti, geografski razporeditvi, razredu po klasifikaciji NYHA (II/III), iztisnem deležu, ledvični funkciji, anamnezi sladkorne bolezni ali hipertenzije, predhodnem zdravljenju srčnega popuščanja in prisotnosti atrijske fibrilacije.

Sakubitril/valsartan je izboljšal preživetje s statistično značilnim zmanjšanjem umrljivosti iz kateregakoli vzroka za 2,8 % (sakubitril/valsartan 17 %, enalapril 19,8 %). Relativno zmanjšanje tveganja je znašalo 16 % v primerjavi z uporabo enalaprila (glejte preglednico 3).

Preglednica 3 Učinek zdravljenja na sestavljeni primarni cilj opazovanja v celoti, na njegove posamezne dogodke in na umrljivost iz kateregakoli vzroka v času spremljanja, ki je mediano trajalo 27 mesecev

	Sakubitril/ valsartan N=4187 [#] n (%)	enalapril N=4212 [#] n (%)	razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	relativno zmanj- šanje tveganja	vrednost p ^{***}
primarni cilj opazovanja, sestavljen iz srčno-žilne smrti in hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20 %	0,0000002
Posamezni dogodki primarnega sestavljenega cilja opazovanja					
srčno-žilna smrt**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20 %	0,00004
prva hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21 %	0,00004
Sekundarni cilj opazovanja					
umrljivost iz kateregakoli vzroka	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16 %	0,0005

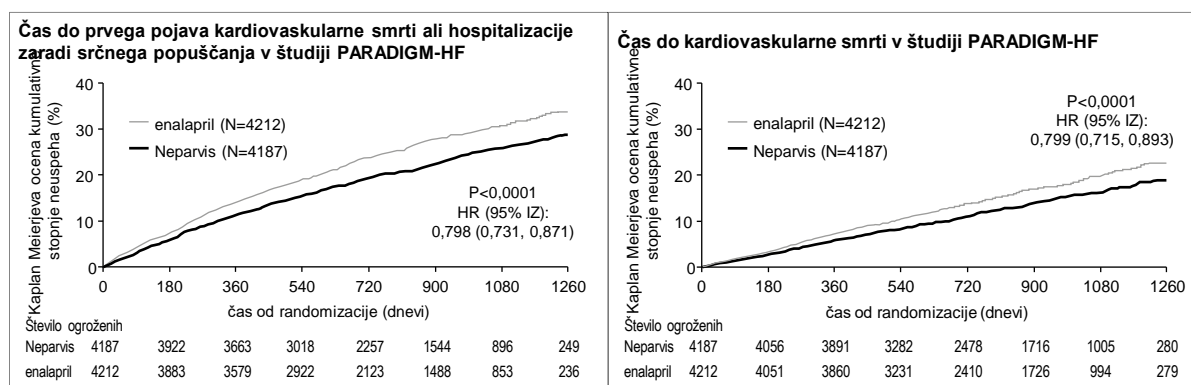
* primarni cilj opazovanja je bil opredeljen kot čas do prvega od dveh dogodkov: srčno-žilne smrti ali hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja

** srčno-žilna smrt vključuje vse bolnike, ki so umrli do vnaprej določenega datuma ne glede na predhodne hospitalizacije

*** vrednost p za enostranski test

[#] skupina bolnikov za celotno analizo (angl. *full analysis set*)

Slika 1 Kaplan-Meierjevi krivulji za primarni sestavljeni cilj opazovanja in za srčno-žilno smrt posamezno



Študija TITRATION

TITRATION je bila 12-tedenska študija varnosti in prenosljivosti pri 538 bolnikih, ki so imeli kronično popuščanje srca razredov II-IV po klasifikaciji NYHA in sistolično disfunkcijo (iztisni delež levega prekata $\leq 35\%$), pred vstopom v študijo pa še niso prejeli zaviralcev ACE ali angiotenzinskih receptorjev ali pa so prejeli različne odmerke zaviralcev ACE ali angiotenzinskih receptorjev. Bolniki so prejeli začetni odmerek 50 mg sakubitril/valsartana dvakrat na dan, nato pa so jim odmerek postopno zviševali najprej na 100 mg dvakrat na dan, nato pa na ciljni odmerek 200 mg dvakrat na dan v okviru bodisi 3-tedenskega ali 6-tedenskega režima.

Med bolniki, ki še niso prejeli zaviralcev ACE ali angiotenzinskih receptorjev ali pa so jih prejeli v nizkih odmerkih (enakovrednih < 10 mg enalapрила na dan), jih je več doseglo in vztrajalo pri prejetanju odmerka 200 mg sakubitril/valsartana, če so jim odmerke zviševali v obdobju 6 tednov (84,8 %), kot če so jim odmerke zviševali v obdobju 3 tednov (73,6 %). Skupno je 76 % bolnikov doseglo in vztrajalo pri prejetanju ciljnega odmerka 200 mg sakubitril/valsartana dvakrat na dan brez prekinitve odmerjanja ali zniževanja odmerka v obdobju 12 tednov.

Pediatrična populacija

Študija PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, študija faze III, je bila multinacionalna, randomizirana, dvojno slepa študija, v kateri so primerjali sakubitril/valsartan in enalapril pri 375 pediatričnih bolnikih v starosti od 1 meseca do manj kot 18 let s srčnim popuščanjem zaradi sistemske sistolične disfunkcije levega prekata (LVEF $\leq 45\%$ oziroma sistolično skrajšanje (fractional shortening) $\leq 22,5\%$). Primarni namen študije je bil ugotoviti, ali je sakubitril/valsartan boljši od enalapрила pri pediatričnih bolnikih s srčnim popuščanjem v 52-tedenskem obdobju zdravljenja na osnovi cilja opazovanja globalne razvrstitve (razvrstitve na osnovi več parametrov). Globalno razvrstitev kot primarni cilj opazovanja so določili z razvrščanjem bolnikov (od najslabšega do najboljšega izida) v kategorije na osnovi kliničnih dogodkov, kot so smrt, uvedba mehanske podpore za vzdrževanje življenjskih funkcij, uvrstitev na čakalno listo za nujno presaditev srca, poslabšanje srčnega popuščanja, merila funkcionalne zmogljivosti (ocene NYHA/ROSS) in simptomi srčnega popuščanja po navedbi bolnika (PGIS - Patient Global Impression Scale). V študijo niso vključevali bolnikov s sistemsko kardiomiopatijo desnega prekata ali kardiomiopatijo enega prekata in bolnikov z restriktivno ali hipertrofično kardiomiopatijo. Ciljni vzdrževalni odmerek sakubitril/valsartana pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 meseca do manj kot 1 leto, je bil 2,3 mg/kg dvakrat na dan, pri bolnikih, starih od 1 leta do manj kot 18 let, pa 3,1 mg/kg dvakrat na dan, pri čemer je bil najvišji odmerek 200 mg dvakrat na dan. Ciljni vzdrževalni odmerek enalapрила pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 meseca do manj kot 1 leto, je bil 0,15 mg/kg dvakrat na dan, pri bolnikih, starih od 1 leta do manj kot 18 let, pa 0,2 mg/kg dvakrat na dan, pri čemer je bil najvišji odmerek 10 mg dvakrat na dan.

V študiji je bilo 9 bolnikov starih od 1 meseca do manj kot 1 leto, 61 bolnikov je bilo starih od 1 leta do manj kot 2 leti, 85 bolnikov je bilo starih od 2 do manj kot 6 let, 220 bolnikov pa je bilo starih od 6 do manj kot 18 let. Ob izhodišču je bilo 15,7 % bolnikov uvrščenih v NYHA/ROSS razred I, 69,3 % v razred II, 14,4 % v razred III in 0,5 % v razred IV. Povprečni iztisni delež levega prekata (LVEF) je bil 32 %. Najpogostejši osnovni vzroki srčnega popuščanja so bili povezani s kardiomiopatijo (63,5 %). Pred vstopom v študijo so bolnike najpogosteje zdravili z zaviralci ACE/zaviralci receptorjev angiotenzina II (93 %), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (70 %), antagonisti aldosterona (70 %) in diuretiki (84 %).

Vrednost obetov pri Mann-Whitneyevem testu (Mann-Whitney Odds) za primarni cilj opazovanja globalne razvrstitve je bila 0,907 (95-odstotni IZ: 0,72; 1,14), kar numerično pomeni prednost sakubitril/valsartana (glejte preglednico 4). Sakubitril/valsartan in enalapril sta dosegala primerljivo klinično pomembno izboljšanje glede sekundarnega cilja opazovanja, ki je bil sprememba uvrstitve v razrede NYHA/ROSS in ocene PGIS v primerjavi z izhodiščnim stanjem. Do 52. tedna se je uvrstitev v NYHA/ROSS funkcionalne razrede od izhodišča: izboljšala pri 37,7 % oziroma 34,0 %, ostala nespremenjena pri 50,6 % oziroma 56,6 % in se poslabšala pri 11,7 % oziroma 9,4 % bolnikov pri uporabi sakubitril/valsartana oziroma enalapрила. Podobno se je ocena PGIS od izhodišča: izboljšala pri 35,5 % oziroma 34,8 %, ostala nespremenjena pri 48,0 % oziroma 47,5 % in se poslabšala pri 16,5 % oziroma 17,7 % bolnikov pri uporabi sakubitril/valsartana oziroma enalapрила. Vrednost NT-proBNP se je v obeh študijskih skupinah precej znižala. V skupini z zdravilom Neparvis je bil obseg znižanja vrednosti NT-proBNP podoben kot pri odraslih bolnikih s srčnim popuščanjem v študiji PARADIGM-HF. Ker je sakubitril/valsartan izboljšal izide in znižal vrednost NT-proBNP v študiji PARADIGM-HF, je znižanje vrednosti NT-proBNP skupaj s simptomatskimi in funkcionalnimi izboljšanimi od izhodišča, ki so jih opazali v študiji PANORAMA-HF, predstavljalo razumno osnovo za predvidevanje kliničnih izboljšanj pri pediatričnih bolnikih s srčnim popuščanjem. Bolnikov, ki so bili stari manj kot 1 leto, je bilo premalo, da bi lahko ovrednotili učinkovitost sakubitril/valsartana v tej starostni skupini.

Preglednica 4 **Učinek zdravljenja na globalno razvrstitev kot primarni cilj opazovanja v študiji PANORAMA-HF**

	sakubitril/valsartan N=187	enalapril N=188	učinek zdravljenja
Primarni cilj opazovanja: globalna razvrstitev	verjetnost za ugodnejši izid (%)*	verjetnost za ugodnejši izid (%)*	obeti** (95-odstotni IZ)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

* Verjetnost za ugodnejši izid ali Mann-Whitneyeva verjetnost (Mann-Whitney probability - MWP) za posamezno zdravljenje so ocenili na osnovi odstotka dosežkov pri parnih primerjavah za oceno globalne razvrstitve pri bolnikih, ki so prejeli sakubitril/valsartan, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli enalapril (vsaka višja ocena šteje kot en dosežek, vsaka izenačena ocena pa šteje kot pol dosežka).

** Vrednost obetov pri Mann-Whitneyevem testu je izračunana kot ocena MWP za enalapril deljena z oceno MWP za sakubitril/valsartan, pri čemer vrednost obeta <1 pomeni prednost za sakubitril/valsartan, vrednost obeta >1 pa pomeni prednost za enalapril.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Valsartan, ki ga vsebuje sakubitril/valsartan, ima boljšo biološko uporabnost kot valsartan v drugih formulacijah tablet, ki so dostopne na trgu. 26 mg, 51 mg oziroma 103 mg valsartana v sakubitril/valsartanu ustreza 40 mg, 80 mg oziroma 160 mg valsartana v drugih formulacijah tablet, ki so dostopne na trgu.

Odrasla populacija

Absorpcija

Sakubitril/valsartan po peroralnem odmerjanju disociira v valsartan in sakubitril, ki je predzdravilo. Sakubitril se naprej metabolizira v aktivni presnovek LBQ657. Navedene snovi dosežejo najvišjo koncentracijo v plazmi v 2 urah, v 1 uri oziroma v 2 urah. Peroralna absolutna biološka uporabnost sakubitrila je ocenjena na več kot 60 %, valsartana pa na 23 %.

Pri odmerjanju sakubitril/valsartana dvakrat na dan dosežejo sakubitril, substanca LBQ657 in valsartan stanje dinamičnega ravnovesja v treh dneh. Sakubitril in valsartan se v stanju dinamičnega ravnovesja ne kopičita bistveno, kopičenje substance LBQ657 pa je 1,6-kratno. Odmerjanje skupaj s hrano nima klinično pomembnega vpliva na sistemsko izpostavljenost sakubitrilu, substanci LBQ657 in valsartanu. Sakubitril/valsartan je mogoče odmerjati skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Sakubitril, substanca LBQ657 in valsartan se veliki meri vežejo na beljakovine v plazmi (v 94-97 %). Na osnovi primerjave izpostavljenosti v plazmi in cerebrospinalnem likvorju je mogoče sklepati, da substanca LBQ657 v manjši meri (0,28 %) prehaja preko krvno-možganske pregrade. Povprečni navidezni volumen porazdelitve valsartana znaša 75 litrov, sakubitrila pa 103 litre.

Biotransformacija

Sakubitril se s karboksilesterazama 1b in 1c z lahkoto pretvori v substanco LBQ657, ta pa se ne presnavlja naprej v pomembnem obsegu. Valsartan se zelo malo presnavlja, saj je le 20 % odmerka mogoče presteči v obliki presnovkov. V plazmi so odkrili hidroksilni presnovek valsartana v nizki koncentraciji (<10 %).

Ker se sakubitril in valsartan v majhnem obsegu presnavljata z encimi CYP450, pri sočasni uporabi zdravil, ki vplivajo na encime CYP450, ni pričakovati pomembnega vpliva na farmakokinetiko.

In vitro študije presnove kažejo, da je možnost interakcij z zdravili na osnovi CYP450 majhna, saj se sakubitril/valsartan v majhnem obsegu presnavlja z encimi CYP450. Sakubitril/valsartan ne inducira ali zavira encimov CYP450.

Izločanje

Po peroralnem odmerjanju se 52-68 % sakubitrila (predvsem v obliki substance LBQ657) in približno 13 % valsartana in njegovih presnovkov izloči z urinom, medtem ko se 37-48 % sakubitrila (predvsem v obliki substance LBQ657) in 86 % valsartana in njegovih presnovkov izloči z blatom.

Sakubitril, substanca LBQ657 in valsartan se izločajo iz plazme s povprečnimi razpolovnimi časi izločanja ($T_{1/2}$) približno 1,43 ure, 11,48 ure oziroma 9,90 ure.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika sakubitrila, substance LBQ657 in valsartana je potekala približno linearno v preskušanem okviru odmerjanja sakubitril/valsartana od 24 mg sakubitrila/26 mg valsartana do 97 mg sakubitrila/103 mg valsartana.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, je izpostavljenost substanci LBQ657 večja za 42 %, izpostavljenost valsartanu pa za 30 % od tiste pri mlajših osebah.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic so opažali korelacijo med ledvično funkcijo in sistemsko izpostavljenostjo substanci LBQ657. Izpostavljenost substanci LBQ657 pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ ocenjena hitrost glomerulne filtracije $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) in s hudo okvaro ledvic ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ ocenjena hitrost glomerulne filtracije $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je bila 1,4-krat oziroma 2,2-krat večja kot pri bolnikih z blago okvaro ledvic ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ ocenjena hitrost glomerulne filtracije $<90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ki so med bolniki, vključenimi v študijo PARADIGM-HF, predstavljali največjo skupino. Izpostavljenost valsartanu je bila pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic približno enaka kot pri bolnikih z blago okvaro ledvic. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, niso opravili nobenih študij. Ker pa se substanca LBQ657 in valsartan v veliki meri vežeta na beljakovine v plazmi, ju verjetno ni mogoče učinkovito odstranjovati iz telesa z dializo.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je bila izpostavljenost sakubitrilu 1,5-krat oziroma 3,4-krat večja, izpostavljenost substanci LBQ657 1,5-krat oziroma 1,9-krat večja in izpostavljenost valsartanu 1,2-krat oziroma 2,1-krat večja kot pri ustreznih zdravih osebah. Pri tem pa je bila pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter izpostavljenost nevezani substanci LBQ657 1,47-krat oziroma 3,08-krat večja, izpostavljenost nevezanemu valsartanu pa je bila 1,09-krat oziroma 2,20-krat večja kot pri ustreznih zdravih osebah. Uporabe sakubitril/valsartana niso proučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter, biliarno cirozo ali holestazo (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Vpliv spola

Farmakokinetika sakubitril/valsartana (sakubitriila, substance LBQ657 in valsartana) je pri moških in ženskah približno enaka.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko sakubitril/valsartana so ocenjevali pri pediatričnih bolnikih s srčnim popuščanjem, ki so bili stari od 1 meseca do manj kot 1 leto in od 1 leta do manj kot 18 let. Rezultati kažejo, da je farmakokinetični profil sakubitril/valsartana pri pediatričnih bolnikih podoben kot pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki (ki izhajajo iz študij s posameznimi sestavinami - s sakubitrilom oziroma z valsartanom - in/ali s sakubitril/valsartanom) na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in plodnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Plodnost, razmnoževanje in razvoj

Zdravljenje s sakubitril/valsartanom v času organogeneze je povzročilo povečano embriofetalno smrtnost pri podganah pri odmerkih $\geq 49 \text{ mg sakubitriila/51 mg valsartana/kg/dan}$ (kar je $\leq 0,72$ -kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na doseženo AUC) in pri kuncih pri odmerkih $\geq 4,9 \text{ mg sakubitriila/5,1 mg valsartana/kg/dan}$ (kar je 2-kratnik oziroma 0,03-kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na doseženo AUC valsartana oziroma substance LBQ657). Zdravilo je teratogeno glede na podatke o majhni pogostnosti hidrocefalije pri plodu ob odmerkih, ki so toksični za mater, kar so opažali pri kuncih pri odmerku sakubitril/valsartana $\geq 4,9 \text{ mg sakubitriila/5,1 mg valsartana /kg/dan}$. Pri kuncih so na plodih opažali srčno-žilne nepravilnosti (večinoma kardiomegalijo) pri odmerkih, ki niso bili toksični za mater ($1,46 \text{ mg sakubitriila/1,54 mg valsartana/kg/dan}$). Pri kuncih so opažali nekoliko večjo pogostnost dveh skeletnih variacij (nepravilne oblike sternebre in dvodelne osifikacije sternebre) pri odmerjanju sakubitril/valsartana $4,9 \text{ mg sakubitriila/5,1 mg valsartana/kg/dan}$. Neželene učinke sakubitril/valsartana na zarodek oziroma plod je mogoče pripisati njegovi aktivnosti, ki jo ima kot antagonist angiotenzinskih receptorjev (glejte poglavje 4.6).

Zdravljenje s sakubitrilom v času organogeneze je povzročilo povečano embriofetalno smrtnost in toksično delovanje na zarodek oziroma plod (zmanjšano telesno maso ploda in skeletne nepravilnosti) pri kuncih ob odmerkih, ki so toksični za mater (500 mg/kg/dan; kar je 5,7-kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na doseženo AUC substance LBQ657). Pri odmerkih >50 mg/kg/dan so opazili blago generalizirano zakasnitev zakostenevanja. Ta pojav ne šteje med neželene. Pri podganah, ki so jim dajali sakubitril, niso opazili nobenih znakov toksičnega delovanja na zarodek oziroma plod ali teratogenosti. Pri podganah je bil odmerek sakubitrila brez pomembnih neželenih učinkov na zarodek oziroma plod (NOAEL) najmanj 750 mg/kg/dan, pri kuncih pa 200 mg/kg/dan (kar je 2,2-kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na doseženo AUC substance LBQ657).

Rezultati študij prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah, ki so jim dajali sakubitril v visokih odmerkih do 750 mg/kg/dan (kar je 2,2-kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na doseženo AUC) in valsartan v odmerkih do 600 mg/kg/dan (kar je 0,86-kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na doseženo AUC), kažejo, da zdravljenje s sakubitril/valsartanom v času organogeneze, brejesti in dojenja lahko vpliva na razvoj in preživetje mladičev.

Druge predklinične ugotovitve

Sakubitril/valsartan

Vpliv sakubitril/valsartana na koncentracijo amiloida- β v cerebrospinalnem likvorju in možganskem tkivu so ocenjevali pri mladih (od 2 do 4-letnih) opicah cinomolgus, ki so jim sakubitril/valsartan (24 mg sakubitrila/26 mg valsartana/kg/dan) odmerjali dva tedna. V tej študiji je prišlo do zmanjšanja izločanja amiloida- β iz likvorja opic cinomolgus, kar je povzročilo zvišanje koncentracij amiloida- β 1-40, 1-42 in 1-38 v likvorju, medtem ko koncentracije amiloida- β v možganih niso bile ustrezno zvišane. Pri ljudeh v dvotedenski študiji pri zdravih prostovoljcih zvišanja koncentracij amiloida- β 1-40 in 1-42 v likvorju niso opazili (glejte poglavje 5.1). Poleg tega v študiji toksičnega delovanja na opicah cinomolgus, ki so jim 39 tednov dajali sakubitril/valsartan v odmerkih 146 mg sakubitrila/154 mg valsartana/kg/dan, niso opazili znakov za prisotnost amiloidnih plakov v možganih, kvantitativno pa v vsebnosti amiloida v tej študiji niso merili.

Sakubitril

Pri mladih podganah, ki so jim dajali sakubitril (od 7. do 70. postnatalnega dne), se je zmanjšal obseg s starostjo povezanega povečevanja kostne mase in rasti kosti v dolžino pri približno dvakrat tolikšni izpostavljenosti (AUC) aktivnemu presnovku sakubitrila (LBQ657), kot jo povzroča odmerjanje pediatričnega kliničnega odmerka sakubitril/valsartana 3,1 mg/kg dvakrat na dan. Mehanizem ugotovljenih pojavov pri mladih podganah in pomen teh ugotovitev za pediatrično populacijo pri ljudeh nista znana. Rezultati študije pri odraslih podganah kažejo le manjši in prehodni zaviralni vpliv na mineralno kostno gostoto, na druge parametre, ki so pomembni za rast kosti, pa ne, kar bi lahko kazalo na to, da sakubitril v populaciji odraslih bolnikov v običajnih pogojih ne vpliva bistveno na kosti. Ni pa mogoče izključiti manjšega prehodnega vpliva sakubitrila na celjenje v zgodnji fazi po zlomu kosti pri odraslih. Klinični podatki pri pediatričnih bolnikih (študija PANORAMA-HF) ne kažejo, da bi sakubitril/valsartan vplival na telesno maso, telesno višino, obseg glave ali pogostnost zlomov. V študiji niso merili kostne gostote, dolgoročni pediatrični podatki o rasti (kosti) in pogostnosti zlomov pa niso na voljo.

Valsartan

Pri mladih podganah, ki so jim dajali valsartan (od 7. do 70. postnatalnega dne), so že odmerki 1 mg/kg/dan povzročali persistentne ireverzibilne spremembe na ledvicah, ki so obsegale tubulno nefropatijo (v nekaterih primerih s pridruženo nekrozo tubulnega epitelija) in razširitev ledvičnega meha. Navedene spremembe v ledvicah predstavljajo pričakovano prekomerno farmakološko delovanje zaviralcev angiotenzinske konvertaze in zaviralcev receptorjev angiotenzina II tipa 1: tako delovanje opažajo pri podganah, če jim dajejo zdravilo v prvih 13 dneh življenja. To obdobje ustreza 36 tednom gestacije pri ljudeh, kar bi v nekaterih primerih pri ljudeh lahko razširili tudi na 44 tednov po spočetju. Pri človeku je funkcionalen razvoj ledvic proces, ki se odvija celo prvo leto življenja. Iz tega razloga ni mogoče izključiti kliničnega pomena zgoraj navedenih predkliničnih podatkov za pediatrične bolnike, ki so stari manj kot 1 leto, medtem ko ti podatki ne vzbujajo varnostnih pomislov za pediatrične bolnike, ki so stari več kot 1 leto.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
delno substituirana hidroksipropil celuloza
krospovidon tipa A
magnezijev stearat
smukec
koloidni brezvodni silicijev dioksid

Filmska obloga

Neparvis 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa·s)
titanov dioksid (E171)
makrogol (4000)
smukec
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

Neparvis 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa·s)
titanov dioksid (E171)
makrogol (4000)
smukec
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

Neparvis 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa·s)
titanov dioksid (E171)
makrogol (4000)
smukec
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PVDC.

Neparvis 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete

Velikosti pakiranj: 14, 20, 28 ali 56 filmsko obloženih tablet ali skupno pakiranje, ki vsebuje 196 (7 pakiranj po 28) filmsko obloženih tablet.

Neparvis 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete

Velikosti pakiranj: 14, 20, 28 ali 56 filmsko obloženih tablet ali skupno pakiranje, ki vsebuje 168 (3 pakiranja po 56) ali 196 (7 pakiranj po 28) filmsko obloženih tablet.

Neparvis 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete

Velikosti pakiranj: 14, 20, 28 ali 56 filmsko obloženih tablet ali skupno pakiranje, ki vsebuje 168 (3 pakiranja po 56) ali 196 (7 pakiranj po 28) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Neparvis 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete

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

Neparvis 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete

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

Neparvis 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. maj 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 11. februar 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Neparvis 6 mg/6 mg zrnca v kapsulah za odpiranje
Neparvis 15 mg/16 mg zrnca v kapsulah za odpiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Neparvis 6 mg/6 mg zrnca v kapsulah za odpiranje

Ena kapsula vsebuje štiri zrnca, kar ustreza 6,1 mg sakubitrila in 6,4 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrila in valsartana).

Neparvis 15 mg/16 mg zrnca v kapsulah za odpiranje

Ena kapsula vsebuje deset zrnec, kar ustreza 15,18 mg sakubitrila in 16,07 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrila in valsartana).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca v kapsulah za odpiranje (zrnca v kapsuli)

Zrnca so bele do rahlo rumenkaste barve, okrogle bikonveksne oblike in premera približno 2 mm. Na voljo so v trdi kapsuli, ki jo je treba odpreti pred odmerjanjem zdravila.

Neparvis 6 mg/6 mg zrnca v kapsulah za odpiranje

Kapsulo sestavljata belo obarvan pokrovček z oznako "04" v rdeči barvi in prozorno telo z oznako "NVR" v rdeči barvi. Tako na telesu kot na pokrovčku kapsule je natisnjena puščica.

Neparvis 15 mg/16 mg zrnca v kapsulah za odpiranje

Kapsulo sestavljata rumeno obarvan pokrovček z oznako "10" v rdeči barvi in prozorno telo z oznako "NVR" v rdeči barvi. Tako na telesu kot na pokrovčku kapsule je natisnjena puščica.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Srčno popuščanje pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Neparvis je indicirano za zdravljenje simptomatskega kroničnega srčnega popuščanja s sistolično disfunkcijo levega prekata pri otrocih in mladostnikih, ki so stari eno leto ali več (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Splošni vidiki

Zdravila Neparvis se ne sme odmerjati sočasno z zaviralcem angiotenzin konvertaze (ACE - angiotensin-converting enzyme) ali zaviralcem receptorjev angiotenzina II (ARB – angiotensin II receptor blocker). Ker pri sočasni uporabi z zaviralcem ACE obstaja tveganje za angioedem, se ga ne sme uvesti prej kot po preteku vsaj 36 ur od prekinitve zdravljenja z zaviralcem ACE (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

Valsartan, ki ga vsebuje zdravilo Neparvis, ima boljšo biološko uporabnost kot valsartan v drugih formulacijah tablet, ki so dostopne na trgu (glejte poglavje 5.2).

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, naj vzame samo naslednji odmerek po razporedu.

Srčno popuščanje pri pediatričnih bolnikih

V preglednici 1 so navedeni priporočeni odmerki za pediatrične bolnike. Priporočeni odmerek je treba jemati peroralno dvakrat na dan. Odmerek je treba zviševati na vsaka 2-4 tedne do ciljnega odmerka in pri tem upoštevati, kako bolnik prenaša zdravilo.

Najnižji priporočeni odmerek je 6 mg/6 mg. Višino odmerka je mogoče zaokrožiti navzgor ali navzdol na najbližjo vrednost, ki jo omogoča kombinacija celih kapsul jakosti 6 mg/6 mg in/ali 15 mg/16 mg. Pri zaokrožanju odmerka navzgor ali navzdol v fazi titracije je treba poskrbeti za postopno zviševanje do ciljnega odmerka.

Pri bolnikih s telesno maso več kot 40 kg je mogoče uporabljati filmsko obložene tablete zdravila Neparvis.

Preglednica 1 Priporočena titracija odmerka

Telesna masa bolnika	Odmerek je treba dati dvakrat na dan			
	polovični začetni odmerek*	začetni odmerek	vmesni odmerek	ciljni odmerek
pediatrični bolniki s telesno maso manj kot 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
pediatrični bolniki s telesno maso najmanj 40 kg in manj kot 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
pediatrični bolniki s telesno maso najmanj 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Polovični začetni odmerek je priporočen za bolnike, ki prej niso prejeli zaviralca ACE ali zaviralca receptorjev angiotenzina II ali so prejeli nizke odmerke teh zdravil, za bolnike z okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije [eGFR - estimated glomerular filtration rate] <60 ml/min/1,73 m²) in za bolnike z blago okvaro jeter (glejte posebne skupine bolnikov).

[#] Odmerki 0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg in 3,1 mg/kg se nanašajo na skupno količino sakubitrila in valsartana, ki jo je treba bolniku dati v obliki zrn.

Za bolnike, ki v tem času ne prejemajo nobenega zaviralca ACE ali zaviralca receptorja angiotenzina II ali prejemajo nizke odmerke teh zdravil, je priporočen polovični začetni odmerek. Za pediatrične bolnike s telesno maso najmanj 40 kg in manj kot 50 kg je priporočen začetni odmerek 0,8 mg/kg dvakrat na dan (v obliki zrn). Po začetnem obdobju je treba odmerek zvišati na standardni začetni odmerek v skladu s priporočeno titracijo odmerka v preglednici 1 in ga prilagajati na vsake 3-4 tedne.

Na primer, pediatrični bolnik, ki ima telesno maso 25 kg in prej ni prejemal zaviralca ACE, naj začne s polovico standardnega začetnega odmerka, kar pomeni 20 mg ($25 \text{ kg} \times 0,8 \text{ mg/kg}$) dvakrat na dan v obliki zrn. Po zaokrožitvi na najbližje število celih kapsul to pomeni 2 kapsuli z vsebnostjo 6 mg/6 mg sakubitril/valsartana dvakrat na dan.

Zdravila se ne sme uvesti bolnikom, pri katerih koncentracija kalija v serumu presega 5,3 mmol/l ali imajo sistolični krvni tlak pod 5. percentilo za starost bolnika. Če imajo bolniki težave s prenašanjem zdravila (sistolični krvni tlak pod 5. percentilo za starost bolnika, simptomatsko hipotenzijo, hiperkaliemijo, moteno delovanje ledvic), je priporočeno prilagajanje odmerjanja sočasno uporabljenih zdravil oziroma začasno znižanje odmerka ali prekinitev jemanja zdravila Neparvis (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije 60-90 ml/min/1,73 m²) prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije 30-60 ml/min/1,73 m²) je treba razmisliti o polovičnem začetnem odmerku. Ker je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije <30 ml/min/1,73 m²) na voljo zelo malo kliničnih izkušenj (glejte poglavje 5.1), je pri uporabi zdravila Neparvis potrebna previdnost in je priporočen polovični začetni odmerek. Za pediatrične bolnike s telesno maso od 40 kg do manj kot 50 kg je priporočen začetni odmerek 0,8 mg/kg dvakrat na dan. Po začetnem obdobju je treba odmerek zviševati na vsaka 2-4 tedne v skladu s priporočeno titracijo odmerka.

Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ni na voljo nobenih izkušenj in uporaba zdravila Neparvis pri teh bolnikih ni priporočena.

Okvara jeter

Pri odmerjanju zdravila Neparvis bolnikom z blago okvaro jeter (Child-Pugh stopnje A) prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B) ali z vrednostmi aspartat aminotransferaze (AST)/alanin aminotransferaze (ALT), ki več kot dvakrat presegajo zgornjo mejo normalnih vrednosti, je na voljo le malo kliničnih izkušenj. Pri teh bolnikih je pri uporabi zdravila Neparvis potrebna previdnost in je priporočen polovični začetni odmerek (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Za pediatrične bolnike s telesno maso od 40 kg do manj kot 50 kg je priporočen začetni odmerek 0,8 mg/kg dvakrat na dan. Po začetnem obdobju je treba odmerek zviševati na vsaka 2-4 tedne v skladu s priporočeno titracijo odmerka.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter, biliarno cirozo ali holestazo (Child-Pugh stopnje C) je uporaba zdravila Neparvis kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Neparvis pri otrocih, starih manj kot 1 leto, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Za odmerjanje zrn zdravila Neparvis je treba odpreti kapsulo in vsebino stresti po majhni količini mehke hrane (1 do 2 čajni žlici). Hrano s primešanimi zrnici je treba zaužiti takoj. Za doseganje potrebnih odmerkov je mogoče bolniku dajati bodisi kapsule 6 mg/6 mg (bel pokrovček) ali 15 mg/16 mg (rumen pokrovček) ali obe vrsti kapsul (glejte poglavje 6.6). Kapsul se ne sme pogoltniti. Prazno ovojnico kapsule je treba po uporabi zavreči in se je ne sme zaužiti.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Sočasna uporaba z zaviralci ACE (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Zdravila Neparvis se ne sme odmerjati prej kot po preteku 36 ur od prekinitve zdravljenja z zaviralcem ACE.
- Anamneza angioedema zaradi predhodnega zdravljenja z zaviralcem ACE ali zaviralcem angiotenzinskih receptorjev (glejte poglavje 4.4).
- Dedni ali idiopatski angioedem (glejte poglavje 4.4).
- Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pri bolnikih z okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- Huda okvara jeter, biliarna ciroza ali holestaza (glejte poglavje 4.2).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (sistema RAA)

- Sočasna uporaba sakubitril/valsartana z zaviralcem ACE je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.3). Zdravljenja s sakubitril/valsartanom se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od odmerjanja zadnjega odmerka zaviralca ACE. Če bolnik prekine zdravljenje s sakubitril/valsartanom, se zdravljenja z zaviralcem ACE ne sme začeti prej kot po preteku 36 ur od odmerjanja zadnjega odmerka sakubitril/valsartana (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.5).
- Sočasna uporaba sakubitril/valsartana z neposrednim zaviralcem renina, kot je aliskiren, ni priporočena (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba sakubitril/valsartana z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pri bolnikih z okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.3 in 4.5).
- Zdravilo Neparvis vsebuje valsartan, zato se ga ne sme odmerjati sočasno z drugim zdravilom, ki vsebuje zaviralec angiotenzinskih receptorjev (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Hipotenzija

Zdravila se ne sme uvesti, če sistolični krvni tlak pri odraslem bolniku ne znaša $\geq 100 \text{ mmHg}$ oziroma če pri pediatričnem bolniku ne presega vrednosti 5. percentile za njegovo starost. Uporabe zdravila pri bolnikih s sistoličnim krvnim tlakom pod navedenimi vrednostmi niso proučevali (glejte poglavje 5.1). Pri odraslih bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli sakubitril/valsartan, so poročali o primerih simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih, ki so bili stari 65 let ali več, pri bolnikih z ledvičnim obolenjem in bolnikih z nizkim sistoličnim krvnim tlakom ($<112 \text{ mmHg}$). Ob začetku zdravljenja oziroma med titriranjem odmerka sakubitril/valsartana je treba rutinsko spremljati krvni tlak. Če pride do hipotenzije, je priporočeno znižanje odmerka ali prekinitve zdravljenja s sakubitril/valsartanom (glejte poglavje 4.2). Razmisliti je treba o prilagajanju odmerjanja diuretikov, sočasno uporabljenih antihipertenzivov in odpravljanju drugih vzrokov hipotenzije (na primer hipovolemije). Verjetnost za simptomatsko hipotenzijo je večja pri bolnikih s hipovolemijo zaradi na primer zdravljenja z diuretiki, diete z zmanjšanim vnosom soli, diareje ali bruhanja. Pomanjkanje natrija in/ali hipovolemijo je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja s sakubitril/valsartanom, vendar je pri izvajanju takšnih korektivnih ukrepov potreben skrben razmislek zaradi tveganja za volumsko preobremenitev.

Okvara ledvic

Pregled bolnikov s popuščanjem srca mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije. Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic je tveganje za razvoj hipotenzije povečano (glejte poglavje 4.2). Izkušeni z bolniki s hudo okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), je zelo malo in pri teh bolnikih je tveganje za hipotenzijo lahko najbolj povečano (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ni na voljo nobenih izkušenj in uporaba sakubitril/valsartana pri teh bolnikih ni priporočena.

Zmanjšanje delovanja ledvic

Uporaba sakubitril/valsartana je lahko povezana z zmanjšanim delovanjem ledvic. Dehidracija ali sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko to tveganje še povečata (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih s klinično pomembnim zmanjšanjem delovanja ledvic je treba razmisliti o znižanju odmerjanja zdravila.

Hiperkaliemija

Zdravila se ne sme uvesti, če vrednost kalija v serumu presega $5,4 \text{ mmol/l}$ pri odraslih bolnikih oziroma presega $5,3 \text{ mmol/l}$ pri pediatričnih bolnikih. Uporaba sakubitril/valsartana je lahko povezana s povečanjem tveganja za hiperkaliemijo, lahko pa pride tudi do hipokaliemije (glejte poglavje 4.8). Priporočeno je spremljanje vrednosti kalija v serumu, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so okvara ledvic, sladkorna bolezen, ali hipoaldosteronizem, oziroma pri bolnikih na dieti s povečanim vnosom kalija ali tistih, ki prejemajo antagonist mineralokortikoidov (glejte poglavje 4.2). Če pri bolnikih pride do klinično pomembne hiperkaliemije, je priporočeno prilagajanje odmerkov sočasno uporabljenih zdravil ali začasno znižanje odmerka oziroma prekinitve odmerjanja. Če vrednost kalija v serumu presega $5,4 \text{ mmol/l}$, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Angioedem

Pri bolnikih, ki so prejeli sakubitril/valsartan, so poročali o angioedemu. Če pride do angioedema, je treba zdravljenje s sakubitril/valsartanom takoj prekiniti in poskrbeti za ustrezno zdravljenje in spremljanje bolnika, dokler znaki in simptomi angioedema niso v celoti in trajno odpravljene. Bolnikom zdravila ne smemo ponovno uvesti. V primerih potrjenega angioedema, pri katerem je bilo otekanje omejeno le na obraz in ustnice, se je stanje večinoma popravilo brez zdravljenja, pri tem pa je bila uporaba antihistaminikov koristna za lajšanje simptomov.

Angioedem povezan z edemom grla je lahko smrten. Kadar so zajeti jezik, glotis ali grlo, kar lahko povzroči zaporo dihalnih poti, je treba takoj začeti z ustreznim zdravljenjem, na primer z apliciranjem raztopine adrenalina 1 mg/1 ml ($0,3\text{-}0,5 \text{ ml}$) in/ali z ukrepi za zagotavljanje prehodnosti dihalnih poti.

Bolnikov z angioedemom v anamnezi niso proučevali. Pri njih je lahko tveganje za angioedem povečano, zato je pri uporabi sakubitril/valsartana pri teh bolnikih potrebna previdnost. Uporaba sakubitril/valsartana je kontraindicirana pri bolnikih z anamnezo angioedema zaradi predhodnega zdravljenja z zaviralcem ACE ali zaviralcem angiotenzinskih receptorjev ali z dednim ali idiopatskim angioedemom (glejte poglavje 4.3).

Bolniki črne rase so bolj nagnjeni k razvoju angioedema (glejte poglavje 4.8).

Bolniki s stenozo ledvične arterije

Pri bolnikih z obojestransko ali enostransko stenozo ledvične arterije lahko uporaba sakubitril/valsartana zviša koncentracije sečnine v krvi in kreatinina v serumu. Pri bolnikih s stenozo ledvične arterije je potrebna previdnost, priporočeno pa je spremljanje delovanja ledvic.

Bolniki, ki so po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (NYHA - New York Heart Association) uvrščeni v funkcijski razred IV

Zaradi majhnega obsega izkušenj v populaciji bolnikov, ki so po klasifikacij NYHA uvrščeni v funkcijski razred IV, je pri uvajanju sakubitril/valsartana tem bolnikom potrebna previdnost.

Natriuretični peptid tipa B (možganski natriuretični peptid, BNP)

Pri bolnikih, ki prejemajo sakubitril/valsartan, možganski natriuretični peptid ni primeren biološki označevalec srčnega popuščanja, saj je substrat neprilizina (glejte poglavje 5.1).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B) oziroma z vrednostmi aspartat aminotransferaze (AST) ali alanin aminotransferaze (ALT), ki več kot dvakrat presegajo zgornjo mejo normalnih vrednosti, je na voljo le malo kliničnih izkušenj. Pri teh bolnikih je lahko izpostavljenost zdravlilu povečana, varnost uporabe pa ni dokazana. Pri uporabi zdravila pri teh bolnikih je torej potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter, biliarno cirozo ali holestazo (Child-Pugh stopnje C) je uporaba sakubitril/valsartana kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Psihiatrične motnje

Z uporabo sakubitril/valsartana povezujejo psihiatrične dogodke, kot so halucinacije, paranoja in motnje spanja v okviru psihotičnih dogodkov. Če pri bolniku pride do takih dogodkov, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s sakubitril/valsartanom.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek 97 mg/103 mg, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije, ki so razlog za kontraindikacije

Zaviralci ACE

Sočasna uporaba sakubitril/valsartana in zaviralcev ACE je kontraindicirana, saj sočasno zaviranje neprilizina (NEP) in ACE lahko poveča tveganje za angioedem. Zdravljenja s sakubitril/valsartanom se ne sme začeti prej kot po preteku 36 ur od odmerjanja zadnjega odmerka zaviralca ACE. Zdravljenja z zaviralcem ACE se ne sme začeti prej kot po preteku 36 ur od odmerjanja zadnjega odmerka sakubitril/valsartana (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Aliskiren

Sočasna uporaba sakubitril/valsartana z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pri bolnikih z okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije <60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavje 4.3). Uporaba sakubitril/valsartana v kombinaciji z neposrednimi zaviralci renina, kot je aliskiren, ni priporočena (glejte poglavje 4.4). Uporaba sakubitril/valsartana v kombinaciji z aliskirenom bi lahko povečala pogostost neželenih učinkov, kot so hipotenzija, hiperkaliemija in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Interakcije, zaradi katerih sočasna uporaba ni priporočena

Sakubitril/valsartan vsebuje valsartan, zato se ga ne sme odmerjati sočasno z drugim zdravilom, ki vsebuje zaviralec angiotenzinskih receptorjev (glejte poglavje 4.4).

Interakcije, zaradi katerih je potrebna previdnost

Substrati prenašalcev OATP1B1 in OATP1B3, na primer statini

Podatki *in vitro* kažejo, da sakubitril zavira prenašalca OATP1B1 in OATP1B3, zato bi zdravilo Neparvis lahko povečalo sistemsko izpostavljenost substratom OATP1B1 in OATP1B3, kot so statini. Sočasna uporaba sakubitril/valsartana je do 2-krat zvišala C_{max} atorvastatina in njegovih presnovkov in do 1,3-krat povečala AUC. Pri sočasni uporabi sakubitril/valsartana s statini je potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi simvastatina in zdravila Neparvis niso opažali nobenih klinično pomembnih interakcij.

Zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), vključno s sildenafilom

Pri bolnikih, ki so imeli hipertenzijo in so dosegli stanje dinamičnega ravnovesja pri odmerjanju sakubitril/valsartana, je dodatek enkratnega odmerka sildenafilu povzročil bistveno večje znižanje krvnega tlaka kot odmerjanje samo sakubitril/valsartana. Iz tega razloga je pri uvedbi sildenafilu ali katerega od drugih zaviralcev PDE5 bolnikom, ki prejemajo sakubitril/valsartan, potrebna previdnost.

Kalij

Sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, (triamterena, amilorida), antagonistov mineralokortikoidov (npr. spironolaktona, eplerenona), nadomestkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih učinkovin (kot je heparin) lahko poveča vrednosti kalija in kreatinina v serumu. Pri sočasni uporabi sakubitril/valsartana in navedenih zdravil je priporočeno spremljanje vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2)

Pri starejših bolnikih, bolnikih s hipovolemijo (med katere sodijo tudi bolniki, ki prejemajo diuretike) in pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic lahko sočasna uporaba sakubitril/valsartana in nesteroidnih protivnetnih zdravil povečuje tveganje za poslabšanje ledvične funkcije. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo sakubitril/valsartan in nesteroidna protivnetna zdravila, je zato priporočeno spremljanje ledvične funkcije v času uvedbe ali spreminjanja zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Litij

Med sočasno uporabo litija in zaviralcev ACE ali zaviralcev receptorjev angiotenzina II, vključno s sakubitril/valsartanom, so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovega toksičnega delovanja, zato uporaba te kombinacije ni priporočena. Če se pokaže, da je treba uporabiti tako kombinacijo, je priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu. Če bolnik uporablja tudi diuretik, je lahko tveganje za toksično delovanje dodatno povečano.

Furosemid

Sočasna uporaba sakubitril/valsartana in furosemida ni vplivala na farmakokinetiko sakubitril/valsartana, je pa znižala C_{max} furosemida za 50 % in zmanjšala njegovo AUC za 28 %. Volumen izločenega urina se ni bistveno spremenil, izločanje natrija z urinom pa se je zmanjšalo v času od 4 do 24 ur po sočasnem odmerjanju. V študiji PARADIGM-HF so bolniki, ki so prejemali sakubitril/valsartan, prejemali furosemid v nespremenjenem dnevnem odmerku od izhodišča do konca študije.

Nitrati, na primer nitroglicerina

Med sakubitril/valsartanom in intravensko apliciranim nitroglicerinom ni bilo nobenih interakcij, povezanih z znižanjem krvnega tlaka. Sočasna uporaba nitroglicerina in sakubitril/valsartana je bila povezana z znižanjem srčne frekvence za 5 utripov na minuto v primerjavi z odmerjanjem samo nitroglicerina. Pri sočasni uporabi sakubitril/valsartana in sublingvalne, peroralne ali transdermalne oblike nitratov lahko pride do podobnih učinkov na srčno frekvenco. Prilagajanje odmerkov načeloma ni potrebno.

Prenašalci OATP in MRP2

Aktivni presnovek sakubitrida (substancia LBQ657) in valsartan sta substrata OATP1B1, OATP1B3, OAT1 in OAT3, valsartan pa je tudi substrat MRP2. Iz tega razloga lahko sočasna uporaba sakubitrida/valsartana z zaviralci OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (kot sta rifampicin in ciklosporin), OAT1 (kot sta tenofovir in cidofovir) ali MRP2 (kot je ritonavir) poveča sistemsko izpostavljenost substanci LBQ657 oziroma valsartanu. Pri uvedbi ali ukinjanju sočasnega zdravljenja s takšnimi zdravili je zato potrebna ustrezna pozornost.

Metformin

Sočasna uporaba sakubitrida/valsartana in metformina je zmanjšala vrednosti tako C_{max} kot AUC metformina za 23 %. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Iz tega razloga je pri bolnikih, ki prejemajo metformin, ob uvedbi sakubitrida/valsartana treba oceniti bolnikov klinični status.

Zdravila brez pomembnih interakcij

Pri sočasni uporabi sakubitrida/valsartana z naslednjimi zdravili niso opažali klinično pomembnih interakcij: digoksin, varfarin, hidroklorotiazid, amlodipin, omeprazol, karvedilol ali kombinacija levonorgestrela in etinilestradiola.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

V prvem trimesečju nosečnosti uporaba sakubitrida/valsartana ni priporočena, v drugem in tretjem trimesečju pa je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Valsartan

Epidemiološki podatki niso prepričljivo potrdili tveganja za teratogeno delovanje pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo podatkov glede tveganja pri uporabi zaviralcev receptorjev angiotenzina II iz kontroliranih epidemioloških raziskav, lahko podobno tveganje obstaja tudi pri tej skupini zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba preiti na uporabo drugih antihipertenzivnih zdravil z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če velja, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralcem receptorjev angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralcem receptorjev angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, uvesti druga zdravila. Znano je, da izpostavljenost zaviralcem receptorjev angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela osifikacija lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija).

V primeru izpostavljenosti zaviralcem receptorjev angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočen ultrazvočni pregled ledvične funkcije in lobanje. Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce receptorjev angiotenzina II, je treba skrbno opazovati glede hipotenzije (glejte poglavje 4.3).

Sakubitrid

O uporabi sakubitrida pri nosečnicah ni na voljo nobenih podatkov. Študije na živalih so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Sakubitrid/valsartan

O uporabi sakubitrida/valsartana pri nosečnicah ni na voljo nobenih podatkov. Študije sakubitrida/valsartana na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se sakubitril/valsartan izloča v materino mleko. Sestavini zdravila Neparvis - sakubitril in valsartan - sta se izločali v mleko doječih podgan (glejte poglavje 5.3). Zaradi možnega tveganja za neželene učinke na dojene novorojence/otroke uporaba zdravila v času dojenja ni priporočena. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja ali prenehanjem zdravljenja z zdravilom Neparvis v času dojenja, pri čemer je treba pretehtati, kako pomemben je sakubitril/valsartan za mater.

Plodnost

O vplivu sakubitril/valsartana na plodnost pri ljudeh ni na voljo nobenih podatkov. V študijah tega zdravila na podganah niso ugotovili nobenega vpliva na plodnost samcev in samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Sakubitril/valsartan ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji in upravljanju s stroji je treba upoštevati, da občasno lahko pride do omotice ali utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Neželeni učinki, o katerih so med zdravljenjem s sakubitril/valsartanom najbolj pogosto poročali pri odraslih, so bili hipotenzija (17,6 %), hiperkaliemija (11,6 %) in okvara ledvic (10,1 %) (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki so prejeli sakubitril/valsartan, so poročali o pojavljanju angioedema (0,5 %) (glejte opis izbranih neželenih učinkov).

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in nato po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2 Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Prednostni izraz	Kategorija pogostnosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	pogosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	občasni
Presnovne in prehranske motnje	hiperkaliemija*	zelo pogosti
	hipokaliemija	pogosti
	hipoglikemija	pogosti
	hiponatriemija	občasni
Psihiatrične motnje	halucinacije**	redki
	motnje spanja	redki
	paranoja	zelo redki
Bolezni živčevja	omotica	pogosti
	glavobol	pogosti
	sinkopa	pogosti
	posturalna omotica	občasni
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtočlavica	pogosti
Žilne bolezni	hipotenzija*	zelo pogosti
	ortostatska hipotenzija	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	pogosti
Bolezni prebavil	diareja	pogosti
	navzea	pogosti
	gastritis	pogosti
Bolezni kože in podkožja	srbež	občasni
	izpuščaj	občasni
	angioedem*	občasni
Bolezni sečil	okvara ledvic*	zelo pogosti
	ledvična odpoved (odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic)	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pogosti
	astenija	pogosti

* glejte opis izbranih neželenih učinkov

** vključno s slušnimi in vidnimi halucinacijami

Opis izbranih neželenih učinkov

Angioedem

Pri bolnikih, ki so prejeli sakubitril/valsartan, so poročali o angioedemu. V študiji PARADIGM-HF so o angioedemu poročali pri 0,5 % bolnikov, ki so prejeli sakubitril/valsartan, v primerjavi z 0,2 % tistih bolnikov, ki so prejeli enalapril. Angioedem so z večjo pogostnostjo opažali pri bolnikih črne rase, in sicer pri tistih, ki so prejeli sakubitril/valsartan (2,4 %), in tistih, ki so prejeli enalapril (0,5 %) (glejte poglavje 4.4).

Hiperkaliemija in vrednosti kalija v serumu

V študiji PARADIGM-HF so o hiperkaliemiji, in vrednosti kalija v serumu $>5,4$ mmol/l poročali pri 11,6 % oziroma 19,7 % bolnikov, ki so prejeli sakubitril/valsartan, in pri 14,0 % oziroma 21,1 % tistih bolnikov, ki so prejeli enalapril.

Krvni tlak

V študiji PARADIGM-HF so o hipotenziji in klinično pomembno znižanem sistoličnem krvnem tlaku (vrednosti <90 mmHg in znižanju za >20 mmHg od izhodiščne vrednosti) poročali pri 17,6 % oziroma 4,76 % bolnikov, ki so prejeli sakubitril/valsartan, v primerjavi z 11,9 % oziroma 2,67 % pri bolnikih, ki so prejeli enalapril.

Okvara ledvic

V študiji PARADIGM-HF so o okvari ledvic poročali pri 10,1 % bolnikov, ki so prejeli sakubitril/valsartan, in pri 11,5 % tistih bolnikov, ki so prejeli enalapril.

Pediatrična populacija

V študiji PANORAMA-HF so varnost sakubitril/valsartana v primerjavi z enalaprilom ocenjevali v randomizirani, aktivno kontrolirani 52-tedenski študiji pri 375 pediatričnih bolnikih s srčnim popuščanjem, starih od 1 meseca do manj kot 18 let. Varnostni profil, ki so ga opažali pri pediatričnih bolnikih, ki so bili stari od 1 meseca do manj kot 18 let in so prejeli sakubitril/valsartan, je bil podoben varnostnemu profilu pri odraslih bolnikih. Varnostnih podatkov o uporabi pri bolnikih v starosti od 1 meseca do manj kot 1 leto je bilo malo.

Na voljo je le malo varnostnih podatkov o uporabi pri pediatričnih bolnikih z zmerno okvaro jeter oziroma z zmerno do hudo okvaro ledvic.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh je na voljo le malo podatkov. Pri zdravih odraslih prostovoljcih so proučevali odmerjanje enkratnega odmerka sakubitril/valsartana s 583 mg sakubitrida in 617 mg valsartana ter večkratnih odmerkov po 437 mg sakubitrida in 463 mg valsartana (v 14 dneh), kar so preiskovanci dobro prenašali.

Glede na to, da sakubitril/valsartan znižuje krvni tlak, bi bil najbolj verjeten simptom prevelikega odmerjanja lahko hipotenzija. V tem primeru bi bilo treba poskrbeti za simptomatsko zdravljenje.

Zdravila po vsej verjetnosti ni mogoče odstranjevati iz telesa s hemodializo, ker se v veliki meri veže na beljakovine (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem; blokatorji receptorjev za angiotenzin II (ARBs), druge kombinacije, oznaka ATC: C09DX04

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja sakubitril/valsartana je zaviranje angiotenzinskih receptorjev in neprilizina, in sicer s substanco LBQ657, ki je aktivni metabolit predzdravila sakubitrila, zavira neprilizin (nevtralno endopeptidazo, NEP), hkrati pa z valsartanom zavira tudi receptor za angiotenzin II tipa 1 (AT1). Komplementarne srčno-žilne koristi sakubitril/valsartana pri bolnikih s srčnim popuščanjem je mogoče pripisati delovanju substance LBQ657 (ta povečuje obseg delovanja peptidov, ki jih sicer razgrajuje neprilizin, kot so natriuretični peptidi) ter hkratnemu delovanju valsartana, ki zavira delovanje angiotenzina II. Natriuretični peptidi delujejo tako, da aktivirajo membranski receptor z vključeno gvanilat-ciklazo, kar poveča koncentracijo sekundarnega obveščevalca cikličnega gvanozin monofosfata (cGMP), to pa bi lahko povzročilo vazodilatacijo, natriurezo in diurezo, povečalo hitrost glomerulne filtracije in pretok krvi skozi ledvice, zaviralo sproščanje renina in aldosterona, zmanjšalo aktivnost simpatičnega živčnega sistema in delovalo antihipertrofično in antifibrotično.

Valsartan s selektivnim zaviranjem receptorja AT1 onemogoča negativne učinke angiotenzina II na srce, žilje in ledvice, zavira pa tudi od angiotenzina II odvisno sproščanje aldosterona. S tem preprečuje dolgotrajno aktiviranost sistema renin-angiotenzin-aldosteron, ki bi sicer povzročala vazokonstrikcijo, zadrževanje natrija in tekočine v ledvicah, aktivirala rast in razmnoževanje celic in posledično omogočila maladaptivno remodeliranje srca in žilja.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamične učinke sakubitril/valsartana so ocenjevali po odmerjanju enkratnega odmerka oziroma večkratnih odmerkov zdravim osebam in bolnikom s srčnim popuščanjem: gre za pričakovane učinke pri hkratnem zaviranju neprilizina in sistema RAA. V 7-dnevni z valsartanom kontrolirani študiji pri bolnikih z zmanjšanim iztisnim deležem (HFREF) je odmerjanje sakubitril/valsartana omogočilo začetno povečanje natriureze, zvišanje koncentracije cGMP v urinu in znižanje plazemskih koncentracij srednjega dela predstopnje atrijskega natriuretičnega peptida (angl. *mid-regional pro-atrial natriuretic peptide*, MR-proANP) in N-terminalnega dela predstopnje hormona možganskega natriuretičnega peptida (angl. *N-terminal prohormone brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) v primerjavi z uporabo valsartana. V 21-dnevni študiji pri bolnikih z zmanjšanim iztisnim deležem je uporaba sakubitril/valsartana statistično značilno zvišala koncentraciji ANP in cGMP v urinu in koncentracijo cGMP v plazmi ter znižala plazemske vrednosti NT-proBNP, aldosterona in endotelina-1 v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi. Blokirani so bili tudi receptorji AT1, kar je dokazovalo povečanje aktivnosti renina v plazmi in zvišanje koncentracije renina v plazmi. V študiji PARADIGM-HF je sakubitril/valsartan znižal vrednost NT-proBNP v plazmi in zvišalo koncentraciji BNP v plazmi ter cGMP v urinu v primerjavi z uporabo enalapрила. V študiji PANORAMA-HF so znižanje vrednosti NT-proBNP v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi opazili v 4. in 12. tednu pri uporabi sakubitril/valsartana (za 40,2 % oziroma 49,8 %) in pri uporabi enalapрила (za 18,0 % oziroma 44,9 %). Vrednosti NT-proBNP so se med študijo še naprej zniževale in so v 52. tednu pri uporabi sakubitril/valsartana dosegle znižanje za 65,1 % od izhodiščnih vrednosti, pri uporabi enalapрила pa znižanje za 61,6 % od izhodiščnih vrednosti. BNP ni ustrezen biološki označevalec za spremljanje bolnikov s srčnim popuščanjem, ki prejemajo sakubitril/valsartan, saj je BNP substrat neprilizina (glejte poglavje 4.4). NT-proBNP pa ni substrat neprilizina in je zato bolj primeren kot biološki označevalec.

V podrobni klinični študiji intervala QTc pri zdravih moških enkratna odmerka sakubitril/valsartana z 194 mg sakubitriila in 206 mg valsartana ter s 583 mg sakubitriila in 617 mg valsartana nista vplivala na repolarizacijo srca.

Neprilizin je eden od številnih encimov, ki so vpleteni v odstranjevanje amiloida- β ($A\beta$) iz možganov in cerebrospinalnega likvorja. Odmerjanje sakubitril/valsartana v odmerku 194 mg sakubitriila in 206 mg valsartana enkrat na dan dva tedna je pri zdravih osebah povzročilo zvišanje koncentracije amiloida- β 1-38 v likvorju v primerjavi s placebom, pri tem pa se koncentraciji amiloida- β 1-40 in amiloida- β 1-42 nista spremenili. Klinični pomen te ugotovitve ni znan (glejte poglavje 5.3).

Klinična učinkovitost in varnost

Jakosti 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg oziroma 97 mg/103 mg so v nekaterih publikacijah navajali kot odmerke 50 mg, 100 mg oziroma 200 mg.

Študija PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, ključna študija faze III, je bila multinacionalna, randomizirana, dvojno slepa študija z 8442 bolniki, v kateri so primerjali sakubitril/valsartan z enalaprilom, oba pa so poleg drugih zdravil za srčno popuščanje dajali odraslim bolnikom, ki so imeli kronično popuščanje srca razredov II-IV po klasifikaciji NYHA in zmanjšan iztisni delež (iztisni delež levega prekata, angl. *left ventricular ejection fraction* [LVEF] ≤ 40 %, kar so kasneje spremenili na ≤ 35 %). Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz pogostnosti srčno-žilne smrti in hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja. Bolniki, ki so imeli sistolični krvni tlak < 100 mmHg, hudo ledvično okvaro (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije < 30 ml/min/1,73 m²) ali hudo okvaro jeter so bili izločeni v presejalnem (screening) postopku in jih zato niso prospektivno ocenjevali.

Pred vključitvijo v študijo so bili bolniki ustrezno zdravljeni z zdravili, ki predstavljajo standard zdravljenja, med drugim z zaviralci ACE/angiotenzinskih receptorjev (> 99 %), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (94 %), antagonisti mineralokortikoidov (58 %) in diuretiki (82 %). Spremljanje bolnikov je trajalo mediano 27 mesecev, bolniki pa so bili zdravljeni največ 4,3 leta.

Bolniki so morali prekiniti dotedanje zdravljenje z zaviralci ACE oziroma zaviralci angiotenzinskih receptorjev in se vključiti v obdobje enojno slepega uvajalnega zdravljenja, v katerem so najprej prejeli enalapril 10 mg dvakrat na dan, nato enojno slepo zdravljenje s sakubitril/valsartanom v odmerku 100 mg dvakrat na dan, nato pa so jim odmerek zvišali na 200 mg dvakrat na dan (za podatke o prekinitvah zdravljenja v tem obdobju glejte poglavje 4.8). Po tem obdobju so jih vključili v obdobje randomiziranega dvojno slepega zdravljenja, v katerem so prejeli bodisi sakubitril/valsartan 200 mg ali enalapril 10 mg dvakrat na dan [sakubitril/valsartan (n=4209); enalapril (n=4233)].

Povprečna starost populacije v študiji je bila 64 let, 19 % bolnikov je bilo starih 75 let ali več. Ob randomizaciji je imelo 70 % bolnikov srčno popuščanje razreda II, 24 % razreda III in 0,7 % razreda IV po klasifikaciji NYHA. Povprečne iztisnega deleža levega prekata je znašalo 29 %, pri tem je imelo 963 (11,4 %) bolnikov izhodiščno vrednost iztisnega deleža levega prekata med > 35 % in ≤ 40 %.

V skupini s sakubitril/valsartanom je 76 % bolnikov ob koncu študije vztrajalo pri ciljnem odmerku 200 mg dvakrat na dan (povprečni dnevni odmerek je bil 375 mg). V skupini z enalaprilom je 75 % bolnikov ob koncu študije vztrajalo pri ciljnem odmerku 10 mg dvakrat na dan (povprečni dnevni odmerek je bil 18,9 mg).

Sakubitril/valsartan je bil boljši kot enalapril, saj je zmanjšal tveganje za srčno-žilno smrt ali hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja na 21,8 % v primerjavi z zmanjšanjem na 26,5 % pri bolnikih, ki so prejeli enalapril. Absolutno zmanjšanje tveganja je znašalo 4,7 % za sestavljeni cilj opazovanja (iz pogostnosti srčno-žilne smrti in hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja), 3,1 % za samo pogostnost srčno-žilne smrti in 2,8 % za samo hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja. Relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi z enalaprilom je znašalo 20 % (glejte preglednico 3). Učinek zdravila je bil opazen že zgodaj in se je ohranil v celotnem poteku študije (glejte sliko 1). K zmanjšanju tveganja sta prispevali obe sestavini zdravila. Nenadna smrt je predstavljala 45 % srčno-žilnih smrti, njena pogostnost je bila pri bolnikih s sakubitril/valsartanom za 20 % manjša kot pri bolnikih z enalaprilom (razmerje ogroženosti [HR – hazard ratio]: 0,80, p=0,0082). Odpoved črpalne funkcije srca je predstavljala 26 % srčno-žilnih smrti, njena pogostnost je bila pri bolnikih s sakubitril/valsartanom za 21 % manjša kot pri bolnikih z enalaprilom (razmerje ogroženosti: 0,79, p=0,0338).

Zmanjšanje tveganja, ki so ga opazali, je bilo podobno v vseh podskupinah, na katere so bolnike razdelili po spolu, starosti, rasni pripadnosti, geografski razporeditvi, razredu po klasifikaciji NYHA (II/III), iztisnem deležu, ledvični funkciji, anamnezi sladkorne bolezni ali hipertenzije, predhodnem zdravljenju srčnega popuščanja in prisotnosti atrijske fibrilacije.

Sakubitril/valsartan je izboljšal preživetje s statistično značilnim zmanjšanjem umrljivosti iz kateregakoli vzroka za 2,8 % (sakubitril/valsartan 17 %, enalapril 19,8 %). Relativno zmanjšanje tveganja je znašalo 16 % v primerjavi z uporabo enalaprila (glejte preglednico 3).

Preglednica 3 Učinek zdravljenja na sestavljeni primarni cilj opazovanja v celoti, na njegove posamezne dogodke in na umrljivost iz kateregakoli vzroka v času spremljanja, ki je mediano trajalo 27 mesecev

	Sakubitril/ valsartan N=4187 [#] n (%)	enalapril N=4212 [#] n (%)	razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	relativno zmanj- šanje tveganja	vrednost p ^{***}
primarni cilj opazovanja, sestavljen iz srčno-žilne smrti in hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20 %	0,0000002
Posamezni dogodki primarnega sestavljenega cilja opazovanja					
srčno-žilna smrt**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20 %	0,00004
prva hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21 %	0,00004
Sekundarni cilj opazovanja					
umrljivost iz kateregakoli vzroka	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16 %	0,0005

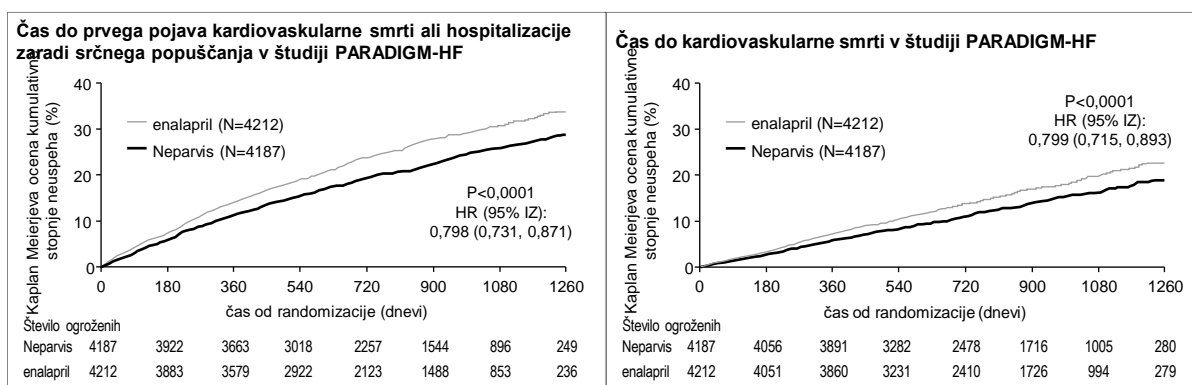
* primarni cilj opazovanja je bil opredeljen kot čas do prvega od dveh dogodkov: srčno-žilne smrti ali hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja

** srčno-žilna smrt vključuje vse bolnike, ki so umrli do vnaprej določenega datuma ne glede na predhodne hospitalizacije

*** vrednost p za enostranski test

[#] skupina bolnikov za celotno analizo (angl. *full analysis set*)

Slika 1 Kaplan-Meierjevi krivulji za primarni sestavljeni cilj opazovanja in za srčno-žilno smrt posamezno



Študija TITRATION

TITRATION je bila 12-tedenska študija varnosti in prenosljivosti pri 538 bolnikih, ki so imeli kronično popuščanje srca razredov II-IV po klasifikaciji NYHA in sistolično disfunkcijo (iztisni delež levega prekata $\leq 35\%$), pred vstopom v študijo pa še niso prejeli zaviralcev ACE ali angiotenzinskih receptorjev ali pa so prejeli različne odmerke zaviralcev ACE ali angiotenzinskih receptorjev. Bolniki so prejeli začetni odmerek 50 mg sakubitril/valsartana dvakrat na dan, nato pa so jim odmerek postopno zviševali najprej na 100 mg dvakrat na dan, nato pa na ciljni odmerek 200 mg dvakrat na dan v okviru bodisi 3-tedenskega ali 6-tedenskega režima.

Med bolniki, ki še niso prejeli zaviralcev ACE ali angiotenzinskih receptorjev ali pa so jih prejeli v nizkih odmerkih (enakovrednih < 10 mg enalapрила na dan), jih je več doseglo in vztrajalo pri prejetanju odmerka 200 mg sakubitril/valsartana, če so jim odmerke zviševali v obdobju 6 tednov (84,8%), kot če so jim odmerke zviševali v obdobju 3 tednov (73,6%). Skupno je 76% bolnikov doseglo in vztrajalo pri prejetanju ciljnega odmerka 200 mg sakubitril/valsartana dvakrat na dan brez prekinitve odmerjanja ali zniževanja odmerka v obdobju 12 tednov.

Pediatrična populacija

Študija PANORAMA-HF

PANORAMA-HF, študija faze III, je bila multinacionalna, randomizirana, dvojno slepa študija, v kateri so primerjali sakubitril/valsartan in enalapril pri 375 pediatričnih bolnikih v starosti od 1 meseca do manj kot 18 let s srčnim popuščanjem zaradi sistemske sistolične disfunkcije levega prekata (LVEF $\leq 45\%$ oziroma sistolično skrajšanje (fractional shortening) $\leq 22,5\%$). Primarni namen študije je bil ugotoviti, ali je sakubitril/valsartan boljši od enalapрила pri pediatričnih bolnikih s srčnim popuščanjem v 52-tedenskem obdobju zdravljenja na osnovi cilja opazovanja globalne razvrstitve (razvrstitve na osnovi več parametrov). Globalno razvrstitev kot primarni cilj opazovanja so določili z razvrščanjem bolnikov (od najslabšega do najboljšega izida) v kategorije na osnovi kliničnih dogodkov, kot so smrt, uvedba mehanske podpore za vzdrževanje življenjskih funkcij, uvrstitev a čakalno listo za nujno presaditev srca, poslabšanje srčnega popuščanja, merila funkcionalne zmogljivosti (ocene NYHA/ROSS) in simptomi srčnega popuščanja po navedbi bolnika (PGIS - Patient Global Impression Scale). V študijo niso vključevali bolnikov s sistemsko kardiomiopatijo desnega prekata ali kardiomiopatijo enega prekata in bolnikov z restriktivno ali hipertrofično kardiomiopatijo. Ciljni vzdrževalni odmerek sakubitril/valsartana pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 meseca do manj kot 1 leto, je bil 2,3 mg/kg dvakrat na dan, pri bolnikih, starih od 1 leta do manj kot 18 let, pa 3,1 mg/kg dvakrat na dan, pri čemer je bil najvišji odmerek 200 mg dvakrat na dan. Ciljni vzdrževalni odmerek enalapрила pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 meseca do manj kot 1 leto, je bil 0,15 mg/kg dvakrat na dan, pri bolnikih, starih od 1 leta do manj kot 18 let, pa 0,2 mg/kg dvakrat na dan, pri čemer je bil najvišji odmerek 10 mg dvakrat na dan.

V študiji je bilo 9 bolnikov starih od 1 meseca do manj kot 1 leto, 61 bolnikov je bilo starih od 1 leta do manj kot 2 leti, 85 bolnikov je bilo starih od 2 do manj kot 6 let, 220 bolnikov pa je bilo starih od 6 do manj kot 18 let. Ob izhodišču je bilo 15,7 % bolnikov uvrščenih v NYHA/ROSS razred I, 69,3 % v razred II, 14,4 % v razred III in 0,5 % v razred IV. Povprečni iztisni delež levega prekata (LVEF) je bil 32 %. Najpogostejši osnovni vzroki srčnega popuščanja so bili povezani s kardiomiopatijo (63,5 %). Pred vstopom v študijo so bolnike najpogosteje zdravili z zaviralci ACE/zaviralci receptorjev angiotenzina II (93 %), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (70 %), antagonisti aldosterona (70 %) in diuretiki (84 %).

Vrednost obetov pri Mann-Whitneyevem testu (Mann-Whitney Odds) za primarni cilj opazovanja globalne razvrstitve je bila 0,907 (95-odstotni IZ: 0,72; 1,14), kar numerično pomeni prednost sakubitril/valsartana (glejte preglednico 4). Sakubitril/valsartan in enalapril sta dosegala primerljivo klinično pomembno izboljšanje glede sekundarnega cilja opazovanja, ki je bil sprememba uvrstitve v razrede NYHA/ROSS in ocene PGIS v primerjavi z izhodiščnim stanjem. Do 52. tedna se je uvrstitev v NYHA/ROSS funkcionalne razrede od izhodišča: izboljšala pri 37,7 % oziroma 34,0 %, ostala nespremenjena pri 50,6 % oziroma 56,6 % in se poslabšala pri 11,7 % oziroma 9,4 % bolnikov pri uporabi sakubitril/valsartana oziroma enalapрила. Podobno se je ocena PGIS od izhodišča: izboljšala pri 35,5 % oziroma 34,8 %, ostala nespremenjena pri 48,0 % oziroma 47,5 % in se poslabšala pri 16,5 % oziroma 17,7 % bolnikov pri uporabi sakubitril/valsartana oziroma enalapрила. Vrednost NT-proBNP se je v obeh študijskih skupinah precej znižala. V skupini z zdravilom Neparvis je bil obseg znižanja vrednosti NT-proBNP podoben kot pri odraslih bolnikih s srčnim popuščanjem v študiji PARADIGM-HF. Ker je sakubitril/valsartan izboljšal izide in znižal vrednost NT-proBNP v študiji PARADIGM-HF, je znižanje vrednosti NT-proBNP skupaj s simptomatskimi in funkcionalnimi izboljšanimi od izhodišča, ki so jih opazali v študiji PANORAMA-HF, predstavljalo razumno osnovo za predvidevanje kliničnih izboljšanj pri pediatričnih bolnikih s srčnim popuščanjem. Rezultati so bili skladni v vseh starostnih skupinah. Bolnikov, ki so bili stari manj kot 1 leto, je bilo premalo, da bi lahko ovrednotili učinkovitost sakubitril/valsartana v tej starostni skupini.

Preglednica 4 Učinek zdravljenja na globalno razvrstitev kot primarni cilj opazovanja v študiji PANORAMA-HF

	sakubitril/valsartan N=187	enalapril N=188	učinek zdravljenja
Primarni cilj opazovanja: globalna razvrstitev	verjetnost za ugodnejši izid (%)*	verjetnost za ugodnejši izid (%)*	obeti** (95-odstotni IZ)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

* Verjetnost za ugodnejši izid ali Mann-Whitneyeva verjetnost (Mann-Whitney probability - MWP) za posamezno zdravljenje so ocenili na osnovi odstotka dosežkov pri parnih primerjavah za oceno globalne razvrstitve pri bolnikih, ki so prejeli sakubitril/valsartan, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli enalapril (vsaka višja ocena šteje kot en dosežek, vsaka izenačena ocena pa šteje kot pol dosežka).

** Vrednost obetov pri Mann-Whitneyevem testu je izračunana kot ocena MWP za enalapril deljena z oceno MWP za sakubitril/valsartan, pri čemer vrednost obeta <1 pomeni prednost za sakubitril/valsartan, vrednost obeta >1 pa pomeni prednost za enalapril.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Valsartan, ki ga vsebuje sakubitril/valsartan, ima boljšo biološko uporabnost kot valsartan v drugih formulacijah tablet, ki so dostopne na trgu. 26 mg, 51 mg oziroma 103 mg valsartana v sakubitril/valsartanu ustreza 40 mg, 80 mg oziroma 160 mg valsartana v drugih formulacijah tablet, ki so dostopne na trgu.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko sakubitril/valsartana so ocenjevali pri pediatričnih bolnikih s srčnim popuščanjem, ki so bili stari od 1 meseca do manj kot 1 leto in od 1 leta do manj kot 18 let. Rezultati kažejo, da je farmakokinetični profil sakubitril/valsartana pri pediatričnih bolnikih podoben kot pri odraslih.

Odrasla populacija

Absorpcija

Sakubitril/valsartan po peroralnem odmerjanju disociira v valsartan in sakubitril, ki je predzdravilo. Sakubitril se naprej metabolizira v aktivni presnovek LBQ657. Navedene snovi dosežejo najvišjo koncentracijo v plazmi v 2 urah, v 1 uri oziroma v 2 urah. Peroralna absolutna biološka uporabnost sakubitriila je ocenjena na več kot 60 %, valsartana pa na 23 %.

Pri odmerjanju sakubitril/valsartana dvakrat na dan dosežejo sakubitril, substanca LBQ657 in valsartan stanje dinamičnega ravnovesja v treh dneh. Sakubitril in valsartan se v stanju dinamičnega ravnovesja ne kopičita bistveno, kopičenje substance LBQ657 pa je 1,6-kratno. Odmerjanje skupaj s hrano nima klinično pomembnega vpliva na sistemsko izpostavljenost sakubitriilu, substanci LBQ657 in valsartanu. Sakubitril/valsartan je mogoče odmerjati skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Sakubitril, substanca LBQ657 in valsartan se veliki meri vežejo na beljakovine v plazmi (v 94-97 %). Na osnovi primerjave izpostavljenosti v plazmi in cerebrospinalnem likvorju je mogoče sklepati, da substanca LBQ657 v manjši meri (0,28 %) prehaja preko krvno-možganske pregrade. Povprečni navidezni volumen porazdelitve valsartana znaša 75 litrov, sakubitriila pa 103 litre.

Biotransformacija

Sakubitril se s karboksilesterazama 1b in 1c z lahkoto pretvori v substanco LBQ657, ta pa se ne presnavlja naprej v pomembnem obsegu. Valsartan se zelo malo presnavlja, saj je le 20 % odmerka mogoče presteči v obliki presnovkov. V plazmi so odkrili hidroksilni presnovek valsartana v nizki koncentraciji (<10 %).

Ker se sakubitril in valsartan v majhnem obsegu presnavljata z encimi CYP450, pri sočasni uporabi zdravil, ki vplivajo na encime CYP450, ni pričakovati pomembnega vpliva na farmakokinetiko.

In vitro študije presnove kažejo, da je možnost interakcij z zdravili na osnovi CYP450 majhna, saj se sakubitril/valsartan v majhnem obsegu presnavlja z encimi CYP450. Sakubitril/valsartan ne inducira ali zavira encimov CYP450.

Izločanje

Po peroralnem odmerjanju se 52-68 % sakubitriila (predvsem v obliki substance LBQ657) in približno 13 % valsartana in njegovih presnovkov izloči z urinom, medtem ko se 37-48 % sakubitriila (predvsem v obliki substance LBQ657) in 86 % valsartana in njegovih presnovkov izloči z blatom.

Sakubitril, substanca LBQ657 in valsartan se izločajo iz plazme s povprečnimi razpolovnimi časi izločanja ($T_{1/2}$) približno 1,43 ure, 11,48 ure oziroma 9,90 ure.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika sakubitriila, substance LBQ657 in valsartana je potekala približno linearno v preskušanem okviru odmerjanja sakubitril/valsartana od 24 mg sakubitriila/26 mg valsartana do 97 mg sakubitriila/103 mg valsartana.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic so opažali korelacijo med ledvično funkcijo in sistemsko izpostavljenostjo substanci LBQ657. Izpostavljenost substanci LBQ657 pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ ocenjena hitrost glomerulne filtracije $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) in s hudo okvaro ledvic ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ ocenjena hitrost glomerulne filtracije $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je bila 1,4-krat oziroma 2,2-krat večja kot pri bolnikih z blago okvaro ledvic ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq$ ocenjena hitrost glomerulne filtracije $<90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ki so med bolniki, vključenimi v študijo PARADIGM-HF, predstavljali največjo skupino. Izpostavljenost valsartanu je bila pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro ledvic približno enaka kot pri bolnikih z blago okvaro ledvic. Pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, niso opravili nobenih študij. Ker pa se substanca LBQ657 in valsartan v veliki meri vežeta na beljakovine v plazmi, ju verjetno ni mogoče učinkovito odstranjevati iz telesa z dializo.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je bila izpostavljenost sakubitrilu 1,5-krat oziroma 3,4-krat večja, izpostavljenost substanci LBQ657 1,5-krat oziroma 1,9-krat večja in izpostavljenost valsartanu 1,2-krat oziroma 2,1-krat večja kot pri ustreznih zdravih osebah. Pri tem pa je bila pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter izpostavljenost nevezani substanci LBQ657 1,47-krat oziroma 3,08-krat večja, izpostavljenost nevezanemu valsartanu pa je bila 1,09-krat oziroma 2,20-krat večja kot pri ustreznih zdravih osebah. Uporabe sakubitril/valsartana niso proučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter, biliarno cirozo ali holestazo (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Vpliv spola

Farmakokinetika sakubitril/valsartana (sakubitriila, substance LBQ657 in valsartana) je pri moških in ženskah približno enaka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki (ki izhajajo iz študij s posameznimi sestavinami - s sakubitriлом oziroma z valsartanom - in/ali s sakubitril/valsartanom) na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in plodnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Plodnost, razmnoževanje in razvoj

Zdravljenje s sakubitril/valsartanom v času organogeneze je povzročilo povečano embriofetalno smrtnost pri podganah pri odmerkih $\geq 49 \text{ mg sakubitriila/51 mg valsartana/kg/dan}$ (kar je $\leq 0,72$ -kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na doseženo AUC) in pri kuncih pri odmerkih $\geq 4,9 \text{ mg sakubitriila/5,1 mg valsartana/kg/dan}$ (kar je 2-kratnik oziroma 0,03-kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na doseženo AUC valsartana oziroma substance LBQ657). Zdravilo je teratogeno glede na podatke o majhni pogostnosti hidrocefalije pri plodu ob odmerkih, ki so toksični za mater, kar so opažali pri kuncih pri odmerku sakubitril/valsartana $\geq 4,9 \text{ mg sakubitriila/5,1 mg valsartana /kg/dan}$. Pri kuncih so na plodih opažali srčno-žilne nepravilnosti (večinoma kardiomegalijo) pri odmerkih, ki niso bili toksični za mater ($1,46 \text{ mg sakubitriila/1,54 mg valsartana/kg/dan}$). Pri kuncih so opažali nekoliko večjo pogostnost dveh skeletnih variacij (nepravilne oblike sternebre in dvodelne osifikacije sternebre) pri odmerjanju sakubitril/valsartana $4,9 \text{ mg sakubitriila/5,1 mg valsartana/kg/dan}$. Neželene učinke sakubitril/valsartana na zarodek oziroma plod je mogoče pripisati njegovi aktivnosti, ki jo ima kot antagonist angiotenzinskih receptorjev (glejte poglavje 4.6).

Zdravljenje s sakubitriplom v času organogeneze je povzročilo povečano embriofetalno smrtnost in toksično delovanje na zarodek oziroma plod (zmanjšano telesno maso ploda in skeletne nepravilnosti) pri kuncih ob odmerkih, ki so toksični za mater (500 mg/kg/dan; kar je 5,7-kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na doseženo AUC substance LBQ657). Pri odmerkih >50 mg/kg/dan so opazili blago generalizirano zakasnitev zakostenevanja. Ta pojav ne šteje med neželene. Pri podganah, ki so jim dajali sakubitripl, niso opazili nobenih znakov toksičnega delovanja na zarodek oziroma plod ali teratogenosti. Pri podganah je bil odmerek sakubitripla brez pomembnih neželenih učinkov na zarodek oziroma plod (NOAEL) najmanj 750 mg/kg/dan, pri kuncih pa 200 mg/kg/dan (kar je 2,2-kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na doseženo AUC substance LBQ657).

Rezultati študij prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah, ki so jim dajali sakubitripl v visokih odmerkih do 750 mg/kg/dan (kar je 2,2-kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na doseženo AUC) in valsartan v odmerkih do 600 mg/kg/dan (kar je 0,86-kratnik največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na doseženo AUC), kažejo, da zdravljenje s sakubitripl/valsartanom v času organogeneze, brejosti in dojenja lahko vpliva na razvoj in preživetje mladičev.

Druge predklinične ugotovitve

Sakubitripl/valsartan

Vpliv sakubitripl/valsartana na koncentracijo amiloida- β v cerebrospinalnem likvorju in možganskem tkivu so ocenjevali pri mladih (od 2 do 4-letnih) opicah cinomolgus, ki so jim sakubitripl/valsartan (24 mg sakubitripla/26 mg valsartana/kg/dan) odmerjali dva tedna. V tej študiji je prišlo do zmanjšanja izločanja amiloida- β iz likvorja opic cinomolgus, kar je povzročilo zvišanje koncentracij amiloida- β 1-40, 1-42 in 1-38 v likvorju, medtem ko koncentracije amiloida- β v možganih niso bile ustrezno zvišane. Pri ljudeh v dvotedenski študiji pri zdravih prostovoljcih zvišanja koncentracij amiloida- β 1-40 in 1-42 v likvorju niso opazili (glejte poglavje 5.1). Poleg tega v študiji toksičnega delovanja na opicah cinomolgus, ki so jim 39 tednov dajali sakubitripl/valsartan v odmerkih 146 mg sakubitripla/154 mg valsartana/kg/dan, niso opazili znakov za prisotnost amiloidnih plakov v možganih, kvantitativno pa vsebnosti amiloida v tej študiji niso merili.

Sakubitripl

Pri mladih podganah, ki so jim dajali sakubitripl (od 7. do 70. postnatalnega dne), se je zmanjšal obseg s starostjo povezanega povečevanja kostne mase in rasti kosti v dolžino pri približno dvakrat tolikšni izpostavljenosti (AUC) aktivnemu presnovku sakubitripla (LBQ657), kot jo povzroča odmerjanje pediatričnega kliničnega odmerka sakubitripl/valsartana 3,1 mg/kg dvakrat na dan. Mehanizem ugotovljenih pojavov pri mladih podganah in pomen teh ugotovitev za pediatrično populacijo pri ljudeh nista znana. Rezultati študije pri odraslih podganah kažejo le manjši in prehodni zaviralni vpliv na mineralno kostno gostoto, na druge parametre, ki so pomembni za rast kosti, pa ne, kar bi lahko kazalo na to, da sakubitripl v populaciji odraslih bolnikov v običajnih pogojih ne vpliva bistveno na kosti. Ni pa mogoče izključiti manjšega prehodnega vpliva sakubitripla na celjenje v zgodnji fazi po zlomu kosti pri odraslih. Klinični podatki pri pediatričnih bolnikih (študija PANORAMA-HF) ne kažejo, da bi sakubitripl/valsartan vplival na telesno maso, telesno višino, obseg glave ali pogostnost zlomov. V študiji niso merili kostne gostote, dolgoročni pediatrični podatki o rasti (kosti) in pogostnosti zlomov pa niso na voljo.

Valsartan

Pri mladih podganah, ki so jim dajali valsartan (od 7. do 70. postnatalnega dne), so že odmerki 1 mg/kg/dan povzročali persistentne ireverzibilne spremembe na ledvicah, ki so obsegale tubulno nefropatijo (v nekaterih primerih s pridruženo nekrozo tubulnega epitelijskega tkiva) in razširitev ledvičnega meha. Navedene spremembe v ledvicah predstavljajo pričakovano prekomerno farmakološko delovanje zaviralcev angiotenzinske konvertaze in zaviralcev receptorjev angiotenzina II tipa 1: tako delovanje opažajo pri podganah, če jim dajejo zdravilo v prvih 13 dneh življenja. To obdobje ustreza 36 tednom gestacije pri ljudeh, kar bi v nekaterih primerih pri ljudeh lahko razširili tudi na 44 tednov po spočetju. Pri človeku je funkcionalen razvoj ledvic proces, ki se odvija celo prvo leto življenja. Iz tega razloga ni mogoče izključiti kliničnega pomena zgoraj navedenih predkliničnih podatkov za pediatrične bolnike, ki so stari manj kot 1 leto, medtem ko ti podatki ne vzbujajo varnostnih pomislekov za pediatrične bolnike, ki so stari več kot 1 leto.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro zrnca

mikrokristalna celuloza
hidroksipropil celuloza
magnezijev stearat
koloidni brezvodni silicijev dioksid
smukec

Filmska obloga

bazični butilmetakrilat kopolimer
smukec
stearinska kislina
natrijev lavrilsulfat

Ovojnica kapsule

Neparvis 6 mg/6 mg zrnca v kapsulah za odpiranje

hipromeloza
titanov dioksid (E171)

Neparvis 15 mg/16 mg zrnca v kapsulah za odpiranje

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

Tiskarsko črnilo

šelak
propilenglikol
rdeči železov oksid (E172)
koncentrirana raztopina amoniaka
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PA/AL/PVC.

Neparvis 6 mg/6 mg zrnca v kapsulah za odpiranje

Velikost pakiranja: 60 kapsul

Neparvis 15 mg/16 mg zrnca v kapsulah za odpiranje

Velikost pakiranja: 60 kapsul

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Uporaba v pediatrični populaciji

Bolnike in skrbnike je treba poučiti, naj kapsulo(e) odprejo previdno, da ne bi vsebine stresli ali razpršili v zrak. Priporočeno je, da kapsulo držijo pokonci, tako da je obarvan pokrovček zgoraj, nato pa pokrovček potegnejo stran od telesa kapsule.

Vsebino kapsule je treba potresti po 1 do 2 čajnih žlicah mehke hrane v majhni posodi.

Hrano s primešanimi zrci je treba zaužiti takoj.

Prazno ovojnico kapsule je treba takoj zavreči.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Neparvis 6 mg/6 mg zrnca v kapsulah za odpiranje

EU/1/16/1103/018

Neparvis 15 mg/16 mg zrnca v kapsulah za odpiranje

EU/1/16/1103/019

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. maj 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 11. februar 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Filmsko obložene tablete

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Nemčija

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

Zrnca v kapsulah za odpiranje

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Nemčija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Neparvis 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 24 mg/26 mg tableta vsebuje 24,3 mg sakubitrida in 25,7 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrida in valsartana).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet
20 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1103/001	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1103/008	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1103/009	20 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1103/010	56 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Neparvis 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete, skrajšana oblika je sprejemljiva, če je potrebna iz tehničnih razlogov

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Neparvis 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 24 mg/26 mg tableta vsebuje 24,3 mg sakubitriila in 25,7 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitriila in valsartana).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 196 (7 pakiranj po 28) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1103/017 196 filmsko obloženih tablet (7 pakiranj po 28)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Neparvis 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete, skrajšana oblika je sprejemljiva, če je potrebna iz tehničnih razlogov

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Neparvis 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 24 mg/26 mg tableta vsebuje 24,3 mg sakubitrida in 25,7 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrida in valsartana).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1103/017 196 filmsko obloženih tablet (7 pakiranj po 28)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Neparvis 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete, skrajšana oblika je sprejemljiva, če je potrebna iz tehničnih razlogov

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Neparvis 24mg/26 mg tablete
sakubitril/valsartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Neparvis 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 49 mg/51 mg tableta vsebuje 48,6 mg sakubitriila in 51,4 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitriila in valsartana).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet
20 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1103/002	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1103/003	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1103/011	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1103/012	20 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Neparvis 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete, skrajšana oblika je sprejemljiva, če je potrebna iz tehničnih razlogov

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Neparvis 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 49 mg/51 mg tableta vsebuje 48,6 mg sakubitriila in 51,4 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitriila in valsartana).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 168 (3 pakiranja po 56) filmsko obloženih tablet

Skupno pakiranje: 196 (7 pakiranj po 28) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1103/004	168 filmsko obloženih tablet (3 pakiranja po 56)
EU/1/16/1103/013	196 filmsko obloženih tablet (7 pakiranj po 28)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Neparvis 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete, skrajšana oblika je sprejemljiva, če je potrebna iz tehničnih razlogov

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Neparvis 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 49 mg/51 mg tableta vsebuje 48,6 mg sakubitrida in 51,4 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrida in valsartana).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.
56 filmsko obloženih tablet. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1103/004	168 filmsko obloženih tablet (3 pakiranja po 56)
EU/1/16/1103/013	196 filmsko obloženih tablet (7 pakiranj po 28)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Neparvis 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete, skrajšana oblika je sprejemljiva, če je potrebna iz tehničnih razlogov

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Neparvis 49 mg/51 mg tablete
sakubitril/valsartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Neparvis 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 97 mg/103 mg tableta vsebuje 97,2 mg sakubitrida in 102,8 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrida in valsartana).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 filmsko obloženih tablet
20 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1103/005	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1103/006	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1103/014	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1103/015	20 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Neparvis 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete, skrajšana oblika je sprejemljiva, če je potrebna iz tehničnih razlogov

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Neparvis 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 97 mg/103 mg tableta vsebuje 97,2 mg sakubitrida in 102,8 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrida in valsartana).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 168 (3 pakiranja po 56) filmsko obloženih tablet

Skupno pakiranje: 196 (7 pakiranj po 28) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU1/16/1103/007	168 filmsko obloženih tablet (3 pakiranja po 56)
EU/1/16/1103/016	196 filmsko obloženih tablet (7 pakiranj po 28)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Neparvis 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete, skrajšana oblika je sprejemljiva, če je potrebna iz tehničnih razlogov

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Neparvis 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete
sakubitril/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 97 mg/103 mg tableta vsebuje 97,2 mg sakubitrida in 102,8 mg valsartana v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrida in valsartana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.
56 filmsko obloženih tablet. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1103/007	168 filmsko obloženih tablet (3 pakiranja po 56)
EU/1/16/1103/016	196 filmsko obloženih tablet (7 pakiranj po 28)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Neparvis 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete, skrajšana oblika je sprejemljiva, če je potrebna iz tehničnih razlogov

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Neparvis 97 mg/103 mg tablete
sakubitril/valsartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Neparvis 6 mg/6 mg zrnca v kapsulah za odpiranje
sakubitril/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 4 zrnca, kar ustreza 6,1 mg sakubitrida in 6,4 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrida in valsartana).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

zrnca v kapsulah za odpiranje

60 kapsul, vsaka vsebuje po 4 zrnca

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Odprite kapsulo in posujte zrnca po hrani.
Kapsul ne pogoltnite.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1103/018 60 kapsul, vsaka vsebuje po 4 zrnca

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Neparvis 6 mg/6 mg zrnca

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Neparvis 6 mg/6 mg zrnca v kapsuli
sakubitril/valsartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Kapsul ne pogoltnite.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Neparvis 15 mg/16 mg zrnca v kapsulah za odpiranje
sakubitril/valsartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 10 zrnec, kar ustreza 15,18 mg sakubitrila in 16,07 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrila in valsartana).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

zrnca v kapsulah za odpiranje

60 kapsul, vsaka vsebuje po 10 zrnec

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Odprite kapsulo in posujte zrnca po hrani.
Kapsul ne pogoltnite.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1103/019 60 kapsul, vsaka vsebuje po 10 zrn

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Neparvis 15 mg/16 mg zrnca

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Neparvis 15 mg/16 mg zrnca v kapsuli
sakubitril/valsartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Kapsul ne pogoltnite.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Neparvis 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete
Neparvis 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete
Neparvis 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete
sakubitril/valsartan

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Neparvis in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Neparvis
3. Kako jemati zdravilo Neparvis
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Neparvis
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Neparvis in za kaj ga uporabljamo

Neparvis je zdravilo za srce, ki vsebuje zaviralec angiotenzinskih receptorjev in neprilizina. Zdravilo vsebuje dve učinkovini: sakubitril in valsartan.

Zdravilo Neparvis se uporablja za dolgotrajno zdravljenje srčnega popuščanja pri odraslih, otrocih in mladostnikih (starih eno leto ali več).

Do takšnega srčnega popuščanja pride, kadar je srce prešibko in ne zmore črpati dovolj krvi skozi pljuča in po preostalem telesu. Najbolj pogosti simptomi srčnega popuščanja so zadihanost, izčrpanost, utrujenost in otekanje gležnjev.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Neparvis

Ne jemljite zdravila Neparvis

- če ste alergični na sakubitril, valsartan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete drugo vrsto zdravil, ki jih imenujemo zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE, na primer enalapril, lizinopril ali ramipril) in jih uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali srčnega popuščanja. Če ste do zdaj jemali katerega od zaviralcev ACE, morate po zaužitju zadnjega odmerka počakati 36 ur, preden začnete jemati zdravilo Neparvis (glejte pod naslovom "Druga zdravila in zdravilo Neparvis").
- če ste imeli kadarkoli reakcijo, ki jo imenujemo angioedem (hiter razvoj otekline podkožnega tkiva na predelih, kot so obraz, grlo ter roke in noge, kar je lahko življenjsko nevarno, če oteklina zapre dihalne poti) v času jemanja zaviralca ACE ali zaviralca angiotenzinskih receptorjev (kot so valsartan, telmisartan ali irbesartan).
- če ste v preteklosti že imeli angioedem, ki je hereditaren (deden) ali se razvije iz neznanega vzroka (idiopatski).
- če imate sladkorno bolezen ali zmanjšano delovanje ledvic in se zdravite z zdravilom za zniževanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren (glejte pod naslovom "Druga zdravila in zdravilo Neparvis").
- če imate hudo bolezen jeter.
- če ste noseči več kot 3 mesece (glejte pod naslovom "Nosečnost in dojenje").

Če karkoli od navedenega velja za vas, ne jemljite zdravila Neparvis, ampak se pogovorite z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom ali v času jemanja zdravila Neparvis se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če se zdravite z zaviralcem angiotenzinskih receptorjev ali z aliskirenom (glejte pod naslovom "Ne jemljite zdravila Neparvis").
- če ste že kadarkoli imeli angioedem (glejte pod naslovom "Ne jemljite zdravila Neparvis" in poglavje 4 "Možni neželeni učinki").
- če imate nizek krvni tlak ali jemljete katero od drugih zdravil, ki znižujejo krvni tlak (na primer zdravilo, ki poveča nastajanje urina (diuretik)) ali če bruhate ali imate drisko, zlasti če ste stari 65 let ali več ali če imate bolezen ledvic in nizek krvni tlak.
- če imate hudo bolezen ledvic.
- če ste dehidrirani.
- če imate zoženo ledvično arterijo.
- če imate bolezen jeter.
- če pride do halucinacij, paranoje (preganjavice) ali spremembe spalnih navad v času jemanja zdravila Neparvis.
- če imate hiperkaliemijo (zvečano vrednost kalija v krvi).
- če imate srčno popuščanje razreda IV po klasifikaciji NYHA (nezmožnost izvajanja kakršnekoli telesne dejavnosti brez bolečin oziroma nelagodja in prisotnost simptomov že v mirovanju).

Če karkoli od navedenega velja za vas, povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri, preden začnete jemati zdravilo Neparvis.

V času zdravljenja z zdravilom Neparvis vam bo zdravnik verjetno redno preverjal koncentracijo kalija in natrija v krvi. Poleg tega vam bo zdravnik meril krvni tlak na začetku zdravljenja in ob vsakem povečanju odmerka.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom, ki so stari manj kot 1 leto, ker uporabe zdravila pri tej starostni skupini niso proučili. Otroci, ki so stari eno leto ali več in imajo telesno maso manj kot 40 kg, bodo to zdravilo prejeli v obliki zrn (in ne v obliki tablet).

Druga zdravila in zdravilo Neparvis

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Morda bo treba spremeniti odmerjanje, upoštevati druge previdnostne ukrepe ali celo prekiniti jemanje katerega od zdravil. Navedeno je zlasti pomembno pri uporabi naslednjih zdravil:

- zaviralcev ACE: zdravila Neparvis ne smete jemati sočasno z zaviralci ACE. Če ste do zdaj jemali katerega od zaviralcev ACE, morate po zaužitju zadnjega odmerka počakati 36 ur, preden začnete jemati zdravilo Neparvis (glejte pod naslovom "Ne jemljite zdravila Neparvis"). Če prenehate jemati zdravilo Neparvis, morate po zaužitju zadnjega odmerka zdravila Neparvis počakati 36 ur, preden začnete jemati zaviralec ACE.
- drugih zdravil za zdravljenje srčnega popuščanja ali zniževanje krvnega tlaka, kot so zaviralci angiotenzinskih receptorjev ali aliskiren (glejte pod naslovom "Ne jemljite zdravila Neparvis").
- nekaterih zdravil iz skupine imenovane statini, ki jih uporabljamo za zniževanje previsoke ravni holesterola (na primer atorvastatin).
- sildenafil, tadalafil, vardenafil ali avanafil, ki so zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje erektilne disfunkcije ali pljučne hipertenzije.
- zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v krvi, med katere sodijo nadomestki kalija, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem, in heparin.
- vrste zdravil proti bolečinam, ki jih imenujemo nesteroidna protivnetna zdravila ali selektivni zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci COX-2). Če jemljete katero od teh zdravil, bo zdravnik verjetno preverjal delovanje vaših ledvic ob začetku zdravljenja in ob spremembah odmerkov (glejte pod naslovom "Opozorila in previdnostni ukrepi").
- litija, zdravila, ki ga uporabljamo za zdravljenje nekaterih vrst duševnih bolezni.
- furosevida, zdravila, ki sodi med diuretike, ki jih uporabljamo za povečevanje količine urina, ki nastaja v telesu.
- nitroglicerina, zdravila, ki ga uporabljamo pri zdravljenju angine pectoris.
- nekaterih vrst antibiotikov (iz skupine rifamicinskih antibiotikov), ciklosporina (ki ga uporabljamo za preprečevanje zavrnitve presajenih organov) ali protivirusnih zdravil, kot je ritonavir (ki ga uporabljamo za zdravljenje okužbe z virusom HIV oziroma bolezni AIDS).
- metformina, zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

Če karkoli od navedenega velja za vas, povejte zdravniku ali farmacevtu, preden začnete jemati zdravilo Neparvis.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali da bi lahko zanosili. Zdravnik vam bo načeloma svetoval, da prenehate jemati to zdravilo, prede zanosite ali takoj, ko ugotovite, da ste noseči. Namesto zdravila Neparvis vam bo svetoval uporabo drugega zdravila.

Uporaba tega zdravila v zgodnji nosečnosti ni priporočena, po 3. mesecu nosečnosti pa se tega zdravila ne sme več jemati, ker lahko resno škoduje vašemu otroku, če ga jemljete po 3. mesecu nosečnosti.

Dojenje

Uporaba zdravila Neparvis ni priporočljiva za doječe matere. Zdravniku povejte, če dojite ali nameravate začeti z dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Predn začnete voziti, uporabljati orodje, upravljati stroje ali izvajati druge dejavnosti, ki zahtevajo zbranost, morate zagotovo vedeti, kako zdravilo Neparvis deluje na vas. Če ste v času jemanja tega zdravila omotični ali zelo utrujeni, ne smete voziti, kolesariti, uporabljati orodja ali naprav.

Zdravilo Neparvis vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek 97 mg/103 mg, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Neparvis

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odrasli

Praviloma boste zdravljenje začeli s tableto 24 mg/26 mg ali 49 mg/51 mg dvakrat na dan (eno tableto zjutraj in eno tableto zvečer). Točen odmerek, s katerim boste začeli zdravljenje, bo določil zdravnik na podlagi tega, katera zdravila ste jemali pred tem, in na podlagi vašega krvnega tlaka. Nato vam bo zdravnik na vsaka 2-4 tedne prilagajal odmerjanje glede na to, kako se boste odzivali na zdravljenje, dokler ne bo našel za vas najbolj primernega odmerka.

Običajni priporočeni ciljni odmerek je 97 mg/103 mg dvakrat na dan (ena tableta zjutraj in ena tableta zvečer).

Otroci in mladostniki (stari eno leto ali več)

Vaš (ali otrokov) zdravnik bo določil začetni odmerek na podlagi telesne mase in drugih dejavnikov, med drugim na podlagi tega, katera zdravila ste jemali ali je jemal vaš otrok pred tem. Zdravnik bo prilagajal odmerjanje na vsaka 2-4 tedne, dokler ne bo našel najbolj primernega odmerka.

Zdravilo Neparvis je treba odmerjati dvakrat na dan (eno tableto zjutraj in eno tableto zvečer).

Filmsko obložene tablete zdravila Neparvis niso namenjene otrokom s telesno maso manj kot 40 kg. Za te bolnike so na voljo zrnca zdravila Neparvis.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Neparvis, lahko pride do znižanja krvnega tlaka (omotice, občutka slabosti pred izgubo zavesti), do zvišanja koncentracije kalija v krvi (kar se pokaže pri preiskavi krvi, ki vam jo opravi zdravnik) ali do poslabšanja delovanja ledvic. Če pride do navedenega, zdravnik lahko zniža odmerek katerega od drugih zdravil, ki jih jemljete, začasno zniža odmerek zdravila Neparvis ali pa dokončno ukine zdravljenje z zdravilom Neparvis.

Tablete zaužijte s kozarcem vode. Zdravilo Neparvis lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje. Lomljenje ali drobljenje tablet ni priporočeno.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Neparvis, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet zdravila Neparvis ali če je vaše tablete zaužil kdo drug, takoj obvestite zdravnika. Če pride do hude omotice in/ali izgube zavesti, kar najhitreje sporočite zdravniku in se ulezite.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Neparvis

Priporočljivo je, da vzamete zdravilo vsak dan ob istem času. Če kljub temu pozabite vzeti odmerek, enostavno vzemite samo naslednji odmerek po razporedu. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Neparvis

Če prekinete zdravljenje z zdravilom Neparvis, se vam lahko bolezen poslabša. Ne prenehajte jemati tega zdravila, razen če vam tako naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni.

- Prenehajte jemati zdravilo Neparvis in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali grla oziroma žrela, kar lahko oteži dihanje ali požiranje. To so lahko znaki angioedema (neželenega učinka, ki se pojavlja občasno in lahko prizadene največ 1 od 100 ljudi).

Drugi možni neželeni učinki:

Če katerikoli od spodaj navedenih neželenih učinkov postane zelo izražen, obvestite zdravnika ali farmacevta.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 ljudi)

- nizek krvni tlak, ki lahko povzroča simptome, kot sta omotica in občutek izgubljanja zavesti (hipotenzija)
- visoka raven kalija v krvi, kar pokaže izvid krvne preiskave (hiperkaliemija)
- zmanjšano delovanje ledvic (okvara ledvic)

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi)

- kašelj
- omotica
- driska
- znižano število rdečih krvnih celic, kar pokaže izvid krvne preiskave (anemija)
- utrujenost (izčrpanost)
- (akutna) nezmožnost ledvic za ustrezno delovanje (ledvična odpoved)
- nizka raven kalija v krvi, kar pokaže izvid krvne preiskave (hipokaliemija)
- glavobol
- izguba zavesti (sinkopa)
- šibkost (astenija)
- občutek slabosti (navzea)
- nizek krvni tlak pri vstajanju iz sedečega ali ležečega položaja (omotica, občutek slabosti pred izgubo zavesti)
- gastritis (bolečine v želodcu, občutek slabosti)
- občutek vrtenja (vrtoglavica)
- nizka raven sladkorja v krvi, kar pokaže izvid krvne preiskave (hipoglikemija)

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi)

- alergijska reakcija z izpuščajem in srbežem (preobčutljivostna reakcija)
- omotica pri vstajanju iz sedečega položaja (posturalna omotica)
- nizka raven natrija v krvi, kar pokaže izvid krvne preiskave (hiponatriemija)

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi)

- bolnik vidi, sliši ali čuti stvari, ki v resnici niso tam (halucinacije)
- spremembe spalnih navad (motnje spanja)

Zelo redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 000 ljudi)

- paranoja (preganjavica)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Neparvis

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali da je bila že odprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Neparvis

- Učinkovini sta sakubitril in valsartan.
 - Ena 24 mg/26 mg filmsko obložena tableta vsebuje 24,3 mg sakubitrila in 25,7 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrila in valsartana).
 - Ena 49 mg/51 mg filmsko obložena tableta vsebuje 48,6 mg sakubitrila in 51,4 mg valsartana v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrila in valsartana).
 - Ena 97 mg/103 mg filmsko obložena tableta vsebuje 97,2 mg sakubitrila in 102,8 mg valsartana v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrila in valsartana).
- Druge sestavine zdravila v jedru tablete so mikrokristalna celuloza, delno substituirana hidroksipropil celuloza, krosповidon, magnezijev stearat (rastlinskega izvora), smukec in koloidni brezvodni silicijev dioksid (glejte konec poglavja 2 pod naslovom 'Zdravilo Neparvis vsebuje natrij').
- Filmski oblogi 24 mg/26 mg in 97 mg/103 mg tablet vsebujeta hipromelozo, titanov dioksid (E171), makrogol (4000), smukec, rdeči železov oksid (E172) in črni železov oksid (E172).
- Filmska obloga 49 mg/51 mg tablet vsebuje hipromelozo, titanov dioksid (E171), makrogol (4000), smukec, rdeči železov oksid (E172) in rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Neparvis in vsebina pakiranja

Neparvis 24 mg/26 mg filmsko obložene tablete so vijoličasto bele ovalne tablete z vtisnjenima oznakama "NVR" na eni strani in "LZ" na drugi. Tablete so velike približno 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 49 mg/51 mg filmsko obložene tablete so blede rumene ovalne tablete z vtisnjenima oznakama "NVR" na eni strani in "L1" na drugi. Tablete so velike približno 13,1 mm x 5,2 mm.

Neparvis 97 mg/103 mg filmsko obložene tablete so svetlo rožnate ovalne tablete z vtisnjenima oznakama "NVR" na eni strani in "L11" na drugi. Tablete so velike približno 15,1 mm x 6,0 mm.

Tablete so na voljo v pretisnih omotih ki vsebujejo 14, 20, 28 ali 56 tablet in v skupnih pakiranjih po 7 škatel, od katerih vska vsebuje 28 tablet. Tablete v jakostih 49 mg/51 mg in 97 mg/103 mg so na voljo tudi v skupnih pakiranjih po 3 škatle, od katerih vsaka vsebuje 56 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Nemčija

LEK farmacevtska družba d. d., Poslovna enota PROIZVODNJA LENDA
V
Trimlini 2D
Lendava 9220
Slovenija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Neparvis 6 mg/6 mg zrnca v kapsulah za odpiranje Neparvis 15 mg/16 mg zrnca v kapsulah za odpiranje sakubitril/valsartan

Pred začetkom jemanja ali dajanja zdravila vašemu otroku natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam (ali vašemu otroku) osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek pri vas (ali pri vašem otroku), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Neparvis in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli vi (ali vaš otrok) zdravilo Neparvis
3. Kako jemati zdravilo Neparvis
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Neparvis
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Neparvis in za kaj ga uporabljamo

Neparvis je zdravilo za srce, ki vsebuje zaviralec angiotenzinskih receptorjev in neprilizina. Zdravilo vsebuje dve učinkovini: sakubitril in valsartan.

Zdravilo Neparvis se uporablja za dolgotrajno zdravljenje srčnega popuščanja pri otrocih in mladostnikih (starih eno leto ali več).

Do takšnega srčnega popuščanja pride, kadar je srce prešibko in ne zmore črpati dovolj krvi skozi pljuča in po preostalem telesu. Najbolj pogosti simptomi srčnega popuščanja so zadihanost, izčrpanost, utrujenost in otekanje gležnjev.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli vi (ali vaš otrok) zdravilo Neparvis

Ne jemljite zdravila Neparvis

- če ste alergični vi (ali vaš otrok) na sakubitril, valsartan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete vi (ali vaš otrok) drugo vrsto zdravil, ki jih imenujemo zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE, na primer enalapril, lizinopril ali ramipril) in jih uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali srčnega popuščanja. Če ste do zdaj jemali katerega od zaviralcev ACE, morate po zaužitju zadnjega odmerka počakati 36 ur, preden začnete jemati zdravilo Neparvis (glejte pod naslovom "Druga zdravila in zdravilo Neparvis").
- če ste imeli kadarkoli vi (ali vaš otrok) reakcijo, ki jo imenujemo angioedem (hiter razvoj otekline podkožnega tkiva na predelih, kot so obraz, grlo ter roke in noge, kar je lahko življenjsko nevarno, če oteklina zapre dihalne poti) v času jemanja zaviralca ACE ali zaviralca angiotenzinskih receptorjev (kot so valsartan, telmisartan ali irbesartan).
- če ste v preteklosti že imeli vi (ali vaš otrok) angioedem, ki je hereditaren (deden) ali se razvije iz neznanega vzroka (idiopatski).
- če imate vi (ali vaš otrok) sladkorno bolezen ali zmanjšano delovanje ledvic in se zdravite z zdravilom za zniževanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren (glejte pod naslovom "Druga zdravila in zdravilo Neparvis").
- če imate vi (ali vaš otrok) hudo bolezen jeter.
- če ste noseči vi (ali vaša hči) več kot 3 mesece (glejte pod naslovom "Nosečnost in dojenje").

Če karkoli od navedenega velja za vas, ne jemljite zdravila Neparvis, ampak se pogovorite z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom ali v času jemanja zdravila Neparvis se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če se zdravite vi (ali vaš otrok) z zaviralcem angiotenzinskih receptorjev ali z aliskirenom (glejte pod naslovom "Ne jemljite zdravila Neparvis").
- če ste že kadarkoli imeli vi (ali vaš otrok) angioedem (glejte pod naslovom "Ne jemljite zdravila Neparvis" in poglavje 4 "Možni neželeni učinki").
- če imate vi (ali vaš otrok) nizek krvni tlak ali jemljete katero od drugih zdravil, ki znižujejo krvni tlak (na primer zdravilo, ki poveča nastajanje urina (diuretik)) ali če bruhate ali imate drisko, zlasti če ste stari 65 let ali več ali če imate bolezen ledvic in nizek krvni tlak.
- če imate vi (ali vaš otrok) hudo bolezen ledvic.
- če ste dehidrirani vi (ali vaš otrok).
- če imate vi (ali vaš otrok) zoženo ledvično arterijo.
- če imate vi (ali vaš otrok) bolezen jeter.
- če pri vas (ali vašem otroku) pride do halucinacij, paranoje (preganjavice) ali spremembe spalnih navad v času jemanja zdravila Neparvis.
- če imate vi (ali vaš otrok) hiperkaliemijo (zvečano vrednost kalija v krvi).
- če imate vi (ali vaš otrok) srčno popuščanje razreda IV po klasifikaciji NYHA (nezmožnost izvajanja kakršnekoli telesne dejavnosti brez bolečin oziroma nelagodja in prisotnost simptomov že v mirovanju).

Če karkoli od navedenega velja za vas, povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri, preden začnete jemati zdravilo Neparvis.

V času zdravljenja z zdravilom Neparvis vam bo zdravnik verjetno redno preverjal koncentracijo kalija in natrija v krvi. Poleg tega vam bo zdravnik meril krvni tlak na začetku zdravljenja in ob vsakem povečanju odmerka.

Otroci (stari manj kot eno leto)

Uporaba ni priporočljiva za otroke, ki so stari manj kot eno leto. Z uporabo zdravila pri otrocih iz te starostne skupine je na voljo le malo izkušenj. Za otroke s telesno maso več kot 40 kg so na voljo filmsko obložene tablete zdravila Neparvis.

Druga zdravila in zdravilo Neparvis

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete vi, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati (ali vaš otrok) katero koli drugo zdravilo. Morda bo treba spremeniti odmerjanje, upoštevati druge previdnostne ukrepe ali celo prekiniti jemanje katerega od zdravil. Navedeno je zlasti pomembno pri uporabi naslednjih zdravil:

- zaviralcev ACE: zdravila Neparvis ne smete jemati sočasno z zaviralci ACE. Če ste do zdaj jemali katerega od zaviralcev ACE, morate po zaužitju zadnjega odmerka počakati 36 ur, preden začnete jemati zdravilo Neparvis (glejte pod naslovom "Ne jemljite zdravila Neparvis"). Če prenehate jemati zdravilo Neparvis, morate po zaužitju zadnjega odmerka zdravila Neparvis počakati 36 ur, preden začnete jemati zaviralec ACE.
- drugih zdravil za zdravljenje srčnega popuščanja ali zniževanje krvnega tlaka, kot so zaviralci angiotenzinskih receptorjev ali aliskiren (glejte pod naslovom "Ne jemljite zdravila Neparvis").
- nekaterih zdravil iz skupine imenovane statini, ki jih uporabljamo za zniževanje previsoke ravni holesterola (na primer atorvastatin).
- sildenafil, tadalafil, vardenafil ali avanafil, ki so zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje erektilne disfunkcije ali pljučne hipertenzije.
- zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v krvi, med katere sodijo nadomestki kalija, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem, in heparin.
- vrste zdravil proti bolečinam, ki jih imenujemo nesteroidna protivnetna zdravila ali selektivni zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci COX-2). Če jemljete katero od teh zdravil, bo zdravnik verjetno preverjal delovanje vaših ledvic ob začetku zdravljenja in ob spremembah odmerkov (glejte pod naslovom "Opozorila in previdnostni ukrepi").
- litija, zdravila, ki ga uporabljamo za zdravljenje nekaterih vrst duševnih bolezni.
- furosemida, zdravila, ki sodi med diuretike, ki jih uporabljamo za povečevanje količine urina, ki nastaja v telesu.
- nitroglicerina, zdravila, ki ga uporabljamo pri zdravljenju angine pectoris.
- nekaterih vrst antibiotikov (iz skupine rifamicinskih antibiotikov), ciklosporina (ki ga uporabljamo za preprečevanje zavrnitve presajenih organov) ali protivirusnih zdravil, kot je ritonavir (ki ga uporabljamo za zdravljenje okužbe z virusom HIV oziroma bolezni AIDS).
- metformina, zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

Če karkoli od navedenega velja za vas, povejte zdravniku ali farmacevtu, preden začnete jemati zdravilo Neparvis.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali da bi lahko zanosili vi (ali vaša hči). Zdravnik vam bo načeloma svetoval, da prenehate jemati to zdravilo, prede zanosite ali takoj, ko ugotovite, da ste noseči. Namesto zdravila Neparvis vam bo svetoval uporabo drugega zdravila.

Uporaba tega zdravila v zgodnji nosečnosti ni priporočena, po 3. mesecu nosečnosti pa se tega zdravila ne sme več jemati, ker lahko resno škoduje vašemu otroku, če ga jemljete po 3. mesecu nosečnosti.

Dojenje

Uporaba zdravila Neparvis ni priporočljiva za doječe matere. Zdravniku povejte, če dojite ali nameravate začeti z dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Preden začnete voziti, uporabljati orodje, upravljati stroje ali izvajati druge dejavnosti, ki zahtevajo zbranost, morate zagotovo vedeti, kako zdravilo Neparvis deluje na vas. Če ste v času jemanja tega zdravila omotični ali zelo utrujeni, ne smete voziti, kolesariti, uporabljati orodja ali naprav.

Zdravilo Neparvis vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek 97 mg/103 mg, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Neparvis

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vaš (ali otrokov) zdravnik bo določil začetni odmerek na podlagi telesne mase in drugih dejavnikov, med drugim na podlagi tega, katera zdravila ste jemali ali je jemal vaš otrok pred tem. Zdravnik bo prilagajal odmerjanje na vsaka 2-4 tedne, dokler ne bo našel najbolj primernega odmerka.

Zdravilo Neparvis je treba odmerjati dvakrat na dan (enkrat zjutraj in enkrat zvečer).

Za postopek priprave in jemanja zrnca zdravila Neparvis glejte Navodila za uporabo.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Neparvis, lahko pride do znižanja krvnega tlaka (omotice, občutka slabosti pred izgubo zavesti), do zvišanja koncentracije kalija v krvi (kar se pokaže pri preiskavi krvi, ki vam jo opravi zdravnik) ali do poslabšanja delovanja ledvic. Če pride do navedenega, vam zdravnik lahko zniža odmerek katerega od drugih zdravil, ki jih jemljete vi (ali vaš otrok), začasno zniža odmerek zdravila Neparvis ali pa vam dokončno ukine zdravljenje z zdravilom Neparvis.

Tablete zaužijte s kozarcem vode. Zdravilo Neparvis lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje. Lomljenje ali drobljenje tablet ni priporočeno.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Neparvis, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli vi (ali vaš otrok) preveč zrnca zdravila Neparvis ali če je vaša zrnca zaužil kdo drug, takoj obvestite zdravnika. Če pri vas (ali vašem otroku) pride do hude omotice in/ali izgube zavesti, kar najhitreje sporočite zdravniku in se ulezite.

Če ste pozabili vi (ali vaš otrok) vzeti zdravilo Neparvis

Priporočljivo je, da vzamete zdravilo vsak dan ob istem času. Če kljub temu pozabite vi (ali vaš otrok) vzeti odmerek, enostavno vzemite samo naslednji odmerek po razporedu. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste vi (ali vaš otrok) prenehali jemati zdravilo Neparvis

Če prekinete zdravljenje z zdravilom Neparvis, se vam lahko bolezen poslabša. Ne prenehajte jemati tega zdravila, razen če vam tako naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni.

- Prenehajte jemati zdravilo Neparvis in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite vi (ali vaš otrok) otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali grla, kar lahko oteži dihanje ali požiranje. To so lahko znaki angioedema (neželenega učinka, ki se pojavlja občasno in lahko prizadene največ 1 od 100 ljudi).

Drugi možni neželeni učinki:

Če katerikoli od spodaj navedenih neželenih učinkov postane zelo izražen, obvestite zdravnika ali farmacevta.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 ljudi)

- nizek krvni tlak, ki lahko povzroča simptome, kot sta omotica in občutek izgubljanja zavesti (hipotenzija)
- visoka raven kalija v krvi, kar pokaže izvid krvne preiskave (hiperkaliemija)
- zmanjšano delovanje ledvic (okvara ledvic)

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi)

- kašelj
- omotica
- driska
- znižano število rdečih krvnih celic, kar pokaže izvid krvne preiskave (anemija)
- utrujenost (izčrpanost)
- (akutna) nezmožnost ledvic za ustrezno delovanje (ledvična odpoved)
- nizka raven kalija v krvi, kar pokaže izvid krvne preiskave (hipokaliemija)
- glavobol
- izguba zavesti (sinkopa)
- šibkost (astenija)
- občutek slabosti (navzea)
- nizek krvni tlak pri vstajanju iz sedečega ali ležečega položaja (omotica, občutek slabosti pred izgubo zavesti)
- gastritis (bolečine v želodcu, občutek slabosti)
- občutek vrtenja (vrtoglavica)
- nizka raven sladkorja v krvi, kar pokaže izvid krvne preiskave (hipoglikemija)

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi)

- alergijska reakcija z izpuščajem in srbežem (preobčutljivostna reakcija)
- omotica pri vstajanju iz sedečega položaja (posturalna omotica)
- nizka raven natrija v krvi, kar pokaže izvid krvne preiskave (hiponatriemija)

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi)

- bolnik vidi, sliši ali čuti stvari, ki v resnici niso tam (halucinacije)
- spremembe spalnih navad (motnje spanja)

Zelo redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 ljudi)

- paranoja (preganjavica)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite (ali vaš otrok) katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Neparvis

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali da je bila že odprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Neparvis

- Učinkovini sta sakubitril in valsartan.
 - Ena kapsula zdravila Neparvis 6 mg/6 mg zrnca v kapsuli za odpiranje (zrnca v kapsuli) vsebuje štiri zrnca, kar ustreza 6,1 mg sakubitrila in 6,4 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrila in valsartana).
 - Ena kapsula zdravila Neparvis 15 mg/16 mg zrnca v kapsuli za odpiranje (zrnca v kapsuli) vsebuje deset zrnec, kar ustreza 15,18 mg sakubitrila in 16,07 mg valsartana (v obliki kompleksa natrijeve soli sakubitrila in valsartana).
- Druge sestavine zrnec so mikrokristalna celuloza, hidroksipropil celuloza, magnezijev stearat, koloidni brezvodni silicijev dioksid in smukec.
- Sestavine filmske obloge so bazični butilmetakrilat kopolimer, smukec, stearinska kislina in natrijev lavrilsulfat (glejte konec poglavja 2 pod naslovom 'Zdravilo Neparvis vsebuje natrij').
- Sestavine ovojnice kapsule so hipromeloza, titanov dioksid (E171), železov oksid (rumeni) (E172) (samo Neparvis 15 mg/16 mg) in tiskarsko črnilo.
- Sestavine tiskarskega črnila so šelak, propilenglikol, železov oksid (rdeči) (E172), koncentrirana raztopina amoniaka in kalijev hidroksid.

Izgled zdravila Neparvis in vsebina pakiranja

Neparvis 6 mg/6 mg zrnca so bele do rahlo rumenkaste barve, okrogle oblike, premera približno 2 mm in so na voljo v kapsuli. Kapsulo sestavljata bel pokrovček z oznako "04" v rdeči barvi in prozorno telo z oznako "NVR" v rdeči barvi. Tako na telesu kot na pokrovčku kapsule je natisnjena puščica. Neparvis 15 mg/16 mg zrnca so bele do rahlo rumenkaste barve, okrogle oblike, premera približno 2 mm in so na voljo v kapsuli. Kapsulo sestavljata rumen pokrovček z oznako "10" v rdeči barvi in prozorno telo z oznako "NVR" v rdeči barvi. Tako na telesu kot na pokrovčku kapsule je natisnjena puščica.

Zdravili Neparvis 6 mg/6 mg zrnca v kapsulah za odpiranje in Neparvis 15 mg/16 mg zrnca v kapsulah za odpiranje sta na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 60 kapsul.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Nemčija

Novartis Farmaceutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo zdravila Neparvis 6 mg/6 mg zrnca v kapsulah za odpiranje in zdravila Neparvis 15 mg/16 mg zrnca v kapsulah za odpiranje

Da bi zagotovili pravilno uporabo zrnca zdravila Neparvis za vašega otroka, je pomembno, da upoštevate spodnja navodila. Vaš zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vam bodo pokazali, kako to storiti. Če imate kakršna koli vprašanja, se obrnite na enega od njih.

Zrnca zdravila Neparvis so shranjena v kapsulah in so na voljo v dveh jakostih: zrnca 6 mg/6 mg in zrnca 15 mg/16 mg. Kapsule so pakirane v pretisnih oмотih. Glede na odmerek, ki ga potrebuje vaš otrok, lahko prejmete zdravilo ene ali obeh jakosti.

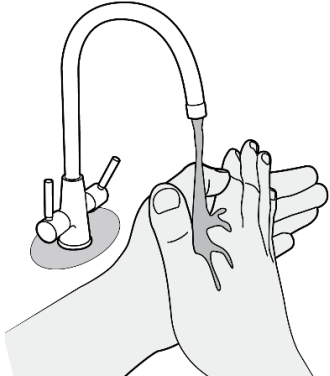
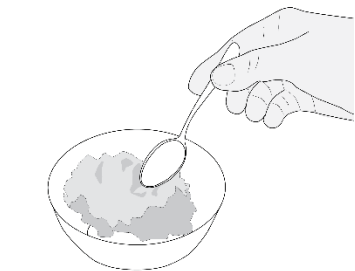
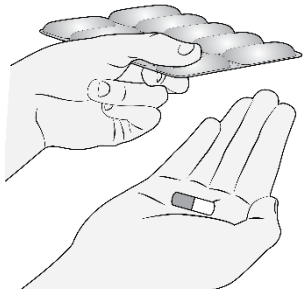
Jakosti zdravila lahko razlikujete med seboj po barvi pokrovčka kapsule in oznaki na njem.

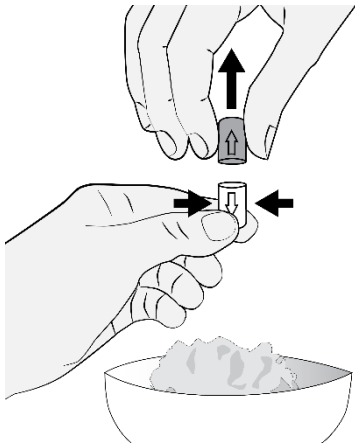
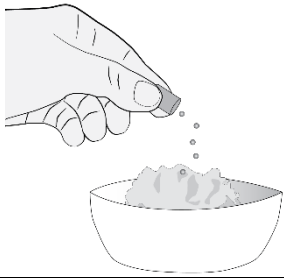

- Kapsule, ki vsebujejo zrnca 6 mg/6 mg, imajo bel pokrovček z natisnjeno številko 04.
- Kapsule, ki vsebujejo zrnca 15 mg/16 mg, imajo rumen pokrovček z natisnjeno številko 10.

Kapsule, ki vsebujejo zrnca zdravila Neparvis, je treba pred uporabo odpreti.

Cele kapsule NE SMETE pogoltniti. Prav tako NE SMETE zaužiti prazne ovojnice kapsule.

Če uporabljate zrnca zdravila Neparvis obeh jakosti, poskrbite, da boste uporabili pravilno število kapsul posamezne jakosti, kot so vam naročili zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra.

Korak 1	<ul style="list-style-type: none">• Umijte in posušite si roke.	
Korak 2	<ul style="list-style-type: none">• Na čisto in ravno površino pripravite naslednje predmete:<ul style="list-style-type: none">○ majhno skledico, skodelico ali žlico z majhno količino mehke hrane, ki je otroku všeč,○ enega ali več pretisnih omotov s kapsulami, ki vsebujejo zrnca zdravila Neparvis.• Prepričajte se, da imate zrnca zdravila Neparvis pravilne jakosti.	
Korak 3	<ul style="list-style-type: none">• Pritisnite pretisni oмот(e), da odstranite kapsulo(e).	

<p>Korak 4</p>	<p>Ko želite odpreti kapsulo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Držite kapsulo pokonci, tako da je obarvan pokrovček zgoraj in so zrnca na dnu kapsule. • Kapsulo držite nad mehko hrano. • Nežno stisnite srednji del kapsule in rahlo povlecite, da ločite zgornji del kapsule od spodnjega. Pazite, da se vsebina ne raztrese. 	
<p>Korak 5</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vsa zrnca iz kapsule stresite na hrano. • Pazite, da nobenega zrnca ne prezrete ali izgubite. <p>Če morate za predpisani odmerek uporabiti več kot eno kapsulo, ponovite koraka 4 in 5.</p>	
<p>Korak 6</p>	<p>Hrano s primešanimi zrnca dajte otroku takoj in poskrbite, da bo otrok pojedel vso pripravljeno hrano.</p> <p>Poskrbite, da otrok zrnca ne bo žvečil, da ne bi prišlo do spremembe okusa pripravljene hrane.</p>	
<p>Korak 7</p>	<p>Prazno ovojnico kapsule zavržite.</p>	