

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### Entresto 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes

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

### Entresto 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes

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

### Entresto 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

### Entresto 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes

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

### Entresto 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes

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

### Entresto 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes

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

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Sirds mazspēja pieaugušajiem

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

#### Sirds mazspēja pediatriem pacientiem

Entresto ir paredzēts lietošanai vienu gadu veciem vai vecākiem bērniem un pusaudžiem simptomātiskas hroniskas sirds mazspējas ar kreisā kambara sistolisku disfunkciju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

##### Vispārējie apsvērumi

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

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

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

##### Sirds mazspēja pieaugušajiem

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

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

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

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

##### Sirds mazspēja pediatriem pacientiem

1. tabulā norādīta ieteicamā deva bērniem. Ieteicamā deva jālieto iekšķīgi divas reizes dienā. Deva jāpalielina ik pēc 2-4 nedēļām līdz mērķa devai, ko pacients panes.

Entresto apvalkotās tabletes nav piemērotas bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg. Šiem pacientiem ir pieejamas Entresto granulas.

## 1. tabula Ieteicamā devas titrēšana

Pacienta ķermeņa masa	Jālieto divas reizes dienā			
	Puse no sākumdevas*	Sākumdeva	Starpdeva	Mērķa deva
Pediatriskie pacienti ar ķermeņa masu mazāk nekā 40 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	1,6 mg/kg <sup>#</sup>	2,3 mg/kg <sup>#</sup>	3,1 mg/kg <sup>#</sup>
Pediatriskie pacienti ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, mazāk nekā 50 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pediatriskie pacienti ar ķermeņa masu vismaz 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

\* Pacientiem, kuri nav lietojuši AKE inhibitorus vai ARB vai nav lietojuši nelielas šo zāļu devas, ieteicama puse no sākumdevas, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFĀ] <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) un pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt īpašas pacientu grupas).

<sup>#</sup>0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg un 3,1 mg/kg attiecas uz sakubitrila un valsartāna kopējo daudzumu, un to lieto granulu veidā.

Pacientiem, kuri pašlaik nelieto AKE inhibitorus vai ARB vai lieto nelielas šo zāļu devas, ieteicama puse no sākumdevas. Pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu no 40 kg līdz mazāk nekā 50 kg, ieteicamā sākumdeva ir 0,8 mg/kg divas reizes dienā (lieto granulu veidā). Pēc 1. tabulā norādītās ieteicamās devas titrēšanas deva jāpalielina līdz standarta sākumdevai un jāpielāgo ik pēc 3-4 nedēļām.

Piemēram, pediatriem pacientam ar ķermeņa masu 25 kg un kurš iepriekš nav lietojis AKE inhibitoru, jāsāk ar pusi no standarta sākumdevas, kas atbilst 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) divas reizes dienā, lietojot granulu veidā. Pēc noapaļošanas līdz tuvākajam pilno kapsulu skaitam tas atbilst 2 kapsulām ar 6 mg/6 mg sakubitrila/valsartāna divas reizes dienā.

Ārstēšanu nedrīkst uzsākt pacientiem, kuriem kālija līmenis serumā >5,3 mmol/l vai SAS <5. procentīle atbilstoši pacienta vecumam. Ja pacientiem rodas panesamības problēmas (SAS <5. procentīle atbilstoši pacienta vecumam, simptomātiska hipotensija, hiperkaliēmija, nieru darbības traucējumi), ieteicama vienlaikus lietoto zāļu pielāgošana, īslaicīga Entresto titrēšana vai pārtraukšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Īpašas populācijas

#### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākam pacientam devai jāatbilst nieru darbības līmenim.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 60–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) deva nav jāpielāgo.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) jāapsver puse no sākumdevas. Tā kā klīniskā pieredze par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ir ļoti ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu), Entresto jālieto piesardzīgi, un ieteicama puse no sākumdevas. Pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu no 40 kg līdz mazāk nekā 50 kg, ieteicamā sākumdeva ir 0,8 mg/kg divas reizes dienā (lieto granulu veidā). Pēc ārstēšanas uzsākšanas deva jāpalielina, ievērojot ieteicamo devu titrēšanu ik pēc 2-4 nedēļām.

Pieredze par pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā nav pieejama, un Entresto lietošana nav ieteicama.

### *Aknu darbības traucējumi*

Lietojot Entresto pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), tā deva nav jāpielāgo.

Klīniskā pieredze ar pacientiem, kuriem ir vidēji smagi aknu darbības traucējumi (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai ar aspartāta transamināzes (ASAT)/ alanīna transamināzes (ALAT) rādītājiem, kas vairāk nekā divas reizes pārsniedz augšējo normas robežu, ir ierobežota. Šiem pacientiem Entresto jālieto piesardzīgi un ieteicama puse no sākumdevas (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu no 40 kg līdz mazāk nekā 50 kg, ieteicamā sākumdeva ir 0,8 mg/kg divas reizes dienā (lieto granulu veidā). Pēc ārstēšanas uzsākšanas deva jāpalielina, ievērojot ieteicamo devu titrēšanu ik pēc 2-4 nedēļām.

Entresto ir kontrindicēts pacientiem, kam ir smagi aknu darbības traucējumi, biliāra ciroze vai holestāze (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### *Pediatrikā populācija*

Entresto drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 1 gadam, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Entresto var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu). Entresto tabletes jānorij, uzdzerot glāzi ūdens. Tablešu sadalīšana vai sadrupināšana nav ieteicama.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Lietošana vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Entresto nedrīkst lietot, kamēr nav pagājušas 36 stundas pēc AKE inhibitoru lietošanas pārtraukšanas.
- Diagnosticēta angioedēma anamnēzē, kas saistīta ar AKE inhibitoru vai ARB terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Iedzimta vai idiopātiska angioedēma (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Vienlaicīga aliskirēnu saturošu zāļu lietošana pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (aGFĀ <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi, biliāra ciroze vai holestāze (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.6. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Divkārsa renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas jeb RAAS blokāde

- Palielinātā angioedēmas riska dēļ sakubitrila/valsartāna un AKE inhibitoru kombinācija ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Sakubitrila/valsartāna lietošanu nedrīkst sākt, kamēr nav pagājušas 36 stundas pēc pēdējās AKE inhibitora devas lietošanas. Ja ir pārtraukta ārstēšana ar sakubitrilu/valsartānu, AKE inhibitora lietošanu nedrīkst sākt, kamēr nav pagājušas 36 stundas pēc pēdējās sakubitrila/valsartāna devas lietošanas (skatīt 4.2., 4.3. un 4.5. apakšpunktu).
- Sakubitrila/valsartāna un tiešo renīna inhibitoru, piemēram, aliskirēna, kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu). Sakubitrila/valsartāna un aliskirēnu saturošu zāļu kombinācija pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (aGFĀ <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).
- Entresto satur valsartānu, tāpēc to nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām ARB saturošām zālēm (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

## Hipotensija

Terapiju drīkst sākt tikai pēc tam, kad SAS ir  $\geq 100$  mmHg pieaugušiem pacientiem vai SAS  $\geq 5$ . procentīle atbilstoši pacienta vecumam. Pacienti ar SAS rādītājiem zemākiem par šīm vērtībām netika pētīti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos ar sakubitrilu/valsartānu ārstētajiem pieaugušiem pacientiem ir novēroti simptomātiskas hipotensijas gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu), īpaši 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem, pacientiem ar nieru slimību un pacientiem ar zemu SAS ( $< 112$  mmHg). Sākot terapiju vai titrējot sakubitrila/valsartāna devu, regulāri jākontrolē asinsspiediens. Ja rodas hipotensija, ieteicams uz laiku samazināt sakubitrila/valsartāna devu vai pārtraukt tā lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja rodas hipotensija, jāapsver nepieciešamība pielāgot diurētisko līdzekļu un vienlaicīgi lietoto antihipertensīvo līdzekļu devas, kā arī novērst citus hipotensijas iemeslus, piemēram, hipovolēmiju. Simptomātiska hipotensija vairāk ir iespējama pacientiem ar intravaskulāra cirkulējošā šķidruma tilpuma samazināšanos, piemēram, pēc ārstēšanas ar diurētiskajiem līdzekļiem, diētas ar ierobežotu sāls daudzumu, caurejas vai vemšanas. Pirms sākt ārstēšanu ar sakubitrilu/valsartānu, jānovērš sāļu un/vai šķidruma deficīts, tomēr, pirms veikt šādas korektīvas darbības, to sniegtais ieguvums rūpīgi jāsalīdzina ar tilpuma pārslodzes radīto risku.

## Nieru darbības traucējumi

Sirds mazspējas slimnieku izmeklējumos vienmēr iekļauta nieru darbības novērtēšana. Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir lielāks hipotensijas risks (skatīt 4.2. apakšpunktu). Klīniskā pieredze par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ir ļoti ierobežota, un šiem pacientiem ir lielāks hipotensijas risks (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pieredze par pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā nav pieejama, un sakubitrila/valsartāna lietošana nav ieteicama.

## Nieru darbības pavājināšanās

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

## Hiperkaliēmija

Terapiju nedrīkst uzsākt, ja kālija līmenis serumā ir  $> 5,4$  mmol/l pieaugušiem pacientiem un  $> 5,3$  mmol/l pediatriem pacientiem. Sakubitrila/valsartāna lietošana var būt saistīta ar lielāku hiperkaliēmijas risku, lai gan iespējama arī hipokaliēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā, īpaši pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, nieru darbības traucējumiem, cukura diabētu vai hipoaldosteronismu, kā arī tad, ja pacienta uzturs satur daudz kālija vai ja pacients lieto minerālkortikoīdu antagonistus (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja pacientam rodas klīniski nozīmīga hiperkaliēmija, ieteicams pielāgot vienlaicīgi lietoto zāļu devu vai uz laiku samazināt devu vai pārtraukt lietošanu. Ja kālija līmenis serumā ir  $> 5,4$  mmol/l, jāapsver lietošanas pārtraukšana.

## Angioedēma

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

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

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

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

#### Pacienti ar nieru artēriju stenozi

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

#### Pacienti ar IV pakāpes sirds mazspēju atbilstoši Ņujorkas Sirds asociācijas (NYHA - *New York Heart Association*) funkcionālajai klasifikācijai

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

#### B tipa natriurētiskais peptīds (BNP)

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

#### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

#### Psihiskie traucējumi

Ar sakubitrila/valsartāna lietošanu ir saistīti psihiski notikumi, piemēram, halucinācijas, paranoja un miega traucējumi, psihotisku notikumu kontekstā. Ja pacientam rodas šādi notikumi, jāapsver sakubitrila/valsartāna terapijas pārtraukšana.

#### Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 97 mg/103 mg devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Mijiedarbības, kuras ir kontrindicētas

##### *AKE inhibitori*

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

### Aliskirēns

Vienlaicīga sakubitrila/valsartāna un aliskirēnu saturošu zāļu lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (aGFĀ <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; skatīt 4.3. apakšpunktu). Sakubitrila/valsartāna un tiešo renīna inhibitoru, piemēram, aliskirēna, kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sakubitrila/valsartāna un aliskirēna kombinācija ir potenciāli saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību biežumu kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

### Mijiedarbība, kuras dēļ vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Sakubitrila/valsartāna sastāvā ir valsartāns, tāpēc to nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām ARB saturošām zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Mijiedarbība, kad jāievēro piesardzība

#### OATP1B1 un OATP1B3 substrāti, piem., statīni

*In vitro* iegūtie dati rāda, ka sakubitrils inhibē transportsistēmas OATP1B1 un OATP1B3, tādēļ Entresto var palielināt OATP1B1 un OATP1B3 substrātu, piemēram, statīnu sistēmiskās iedarbības intensitāti. Vienlaicīgi lietots sakubitrils/valsartāns līdz pat divām reizēm palielināja atorvastatīna un tā metabolītu C<sub>max</sub>, un šo vielu AUC palielinājās līdz 1,3 reizēm. Sakubitrilu/valsartānu vienlaicīgi ar statīniem jālieto piesardzīgi. Nav novērota klīniski nozīmīga mijiedarbība, simvastatīnu un Entresto lietojot vienlaicīgi.

#### PDE5 inhibitori, arī sildenafilis

Pacientiem ar hipertensiju vienas sildenafilis devas pievienošana sakubitrilam/valsartānam līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija saistīta ar ievērojami vairāk izteiktu asinsspiediena pazemināšanos nekā pēc sakubitrila/valsartāna lietošanas monoterapijas veidā, tādēļ gadījumos, kad sildenafilis vai cita PDE5 inhibitora lietošana tiek sākota pacientiem, kuri tiek ārstēti ar sakubitrilu/valsartānu, ir jāievēro piesardzība.

#### Kālijs

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

#### Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tostarp selektīvie ciklooksigenāzes-2 jeb COX-2 inhibitori

Gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar intravaskulāra šķidrums tūpuma samazināšanos (arī tiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar diurētiskajiem līdzekļiem) vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vienlaicīga sakubitrila/valsartāna un NPL lietošana var palielināt nieru darbības pasliktināšanās risku. Tādēļ pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto sakubitrilu/valsartānu un NPL, laikā, kad tiek sākota vai pielāgota terapija, ieteicams kontrolēt nieru funkciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Litījs

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

#### Furosemīds

Vienlaicīga sakubitrila/valsartāna un furosemīda lietošana neietekmēja sakubitrila/valsartāna farmakokinētiku, bet samazināja furosemīda C<sub>max</sub> un AUC par attiecīgi 50% un 28%. Urīna tilpums būtiski nemainījās, bet nātrija izvadīšana urīnā 4 stundu un 24 stundu laikā pēc vienlaicīgas lietošanas bija samazināta. Ar sakubitrilu/valsartānu ārstētajiem pacientiem vidējā furosemīda dienas deva no PARADIGM-HF pētījuma sākuma līdz beigām nemainījās.



### Nitrāti, piem., nitroglicerīns

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

### OATP un MRP2 transportsistēmas

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

### Metformīns

Sakubitrila/valsartāna un metformīna vienlaicīga lietošana samazināja gan metformīna  $C_{max}$ , gan AUC par 23%. Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma. Tāpēc, uzsākot ārstēšanu ar sakubitrilu/valsartānu pacientiem, kas saņem metformīnu, jānovērtē klīniskais stāvoklis.

### Nozīmīga mijiedarbība nav novērota

Nav novērota klīniski nozīmīga mijiedarbība, sakubitrilu/valsartānu lietojot vienlaicīgi ar digoksīnu, varfarīnu, hidrohlortiazīdu, amlodipīnu, omeprazolu, karvedilolu vai levonorgestrela un etinilestradiola kombināciju.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Pirmajā grūtniecības trimestrī sakubitrila/valsartāna lietošana nav ieteicama, un tas ir kontrindicēts otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3 apakšpunktu).

### Valsartāns

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

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

### Sakubitrils

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

### Sakubitrils/valsartāns

Nav datu par sakubitrila/valsartāna lietošanu grūtniecēm. Sakubitrila/valsartāna pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

## Barošana ar krūti

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

## Fertilitāte

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

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

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

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma īpašību apkopojums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pieaugušajiem terapijas ar sakubitrilu/valsartānu laikā, bija hipotensija (17,6%), hiperkaliēmija (11,6%) un nieru darbības traucējumi (10,1%) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tika ziņots arī par angioedēmu pacientiem, kuri tika ārstēti ar sakubitrilu/valsartānu (0,5%) (skatīt atsevišķu nevēlamo blakusparādību aprakstu).

## Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

**2. tabula Nevēlamo blakusparādību saraksts**

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

\* Skatīt atsevišķu nevēlamo blakusparādību aprakstu.

\*\* Ieskaitot dzirdes un redzes halucinācijas.

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### Angioedēma

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

### Hiperkaliēmija un kālija koncentrācija serumā

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

### Asinsspiediens

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

### Nieru darbības traucējumi

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

### Pediatriskā populācija

PANORAMA-HF pētījumā sakubitrila/valsartāna drošums, salīdzinot ar enalaprilu, tika novērtēts randomizētā, aktīvi kontrolētā 52 nedēļas ilgā pētījumā, kurā piedalījās 375 bērni ar sirds mazspēju (SM) vecumā no 1 mēneša līdz  $<18$  gadiem. Drošuma profils, kas novērots bērniem vecumā no 1 mēneša līdz  $<18$  gadiem, kuri saņēma sakubitrilu/valsartānu, bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušiem pacientiem. Dati par drošumu pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz  $<1$  gadam bija ierobežoti.

Ir pieejami ierobežoti drošuma dati par pediatriem pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem vai vidēji smagiem, vai smagiem nieru darbības traucējumiem.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

## **4.9. Pārdozēšana**

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

Sakubitrila/valsartāna asinsspiedienu pazeminošās iedarbības dēļ visvairāk iespējams tā pārdozēšanas simptoms ir hipotensija. Jānodrošina simptomātiska ārstēšana.

Tā kā zāles izteikti saistās ar proteīniem, iespējamība to izvadīt ar hemodialīzes palīdzību ir maz ticama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotensīna II receptoru blokatori (ARBs), citas kombinācijas, ATĶ kods: C09DX04

#### Darbības mehānisms

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

Valsartāns nomāc angiotensīna II kaitīgo ietekmi uz sirds-asinsvadu sistēmu un nierēm, selektīvi bloķējot AT<sub>1</sub> tipa receptorus, kā arī inhibē no angiotensīna II atkarīgo aldosterona atbrīvošanos. Tas novērš pastāvīgu renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivizēšanu, kas izraisītu asinsvadu sašaurināšanos, nātrija un šķidruma aizturi nierēs, kā arī šūnu augšanas un proliferācijas aktivizēšanu, pēc kā notiek adaptāciju traucējošas izraisošas sirds-asinsvadu sistēmas pārmaiņas.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Sakubitrila/valsartāna farmakokinētiskā iedarbība ir vērtēta pēc vienreizēju un atkārtotu devu lietošanas veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar sirds mazspēju, un tā vienmēr izraisīja vienādi intensīvu vienlaicīgu neprilisīna inhibīciju un RAAS blokādi. Septiņas dienas ilgā ar valsartānu kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti pacienti ar samazinātu izsviedes frakciju (HFrEF), sakubitrila/valsartāna lietošana salīdzinājumā ar valsartāna lietošanu izraisīja sākotnēju nātrijurēzes pastiprināšanos un cGMF koncentrācijas palielināšanos urīnā, kā arī starpreģionālā proatriālā nātrijurētiskā peptīda (MR-proANP) un N-terminālā prohormona smadzeņu nātrijurētiskā peptīda (NT-proBNP) līmeņa pazemināšanos plazmā. 21 dienu ilgā pētījumā ar pacientiem, kam bija HFrEF, sakubitrils/valsartāns salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli nozīmīgi paaugstināja ANP un cGMF līmeni urīnā un cGMF līmeni asinīs, kā arī pazemināja NT-proBNP, aldosterona un endotelīna līmeni plazmā. Tika bloķēti arī AT<sub>1</sub> receptori: par to liecināja renīna aktivitātes un koncentrācijas palielināšanās plazmā. Pētījumā PARADIGM-HF sakubitrils/valsartāns salīdzinājumā ar enalaprilu samazināja NT-proBNP līmeni plazmā, kā arī palielināja BNP līmeni plazmā un cGMF līmeni urīnā. PANORAMA-HF pētījumā NT-proBNP samazināšanās tika novērota 4. un 12. nedēļā sakubitrilam/valsartānam (40,2% un 49,8%) un enalaprilam (18,0% un 44,9%), salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. NT-proBNP līmenis turpināja samazināties visa pētījuma laikā, 52. nedēļā samazinoties par 65,1%, lietojot sakubitrilu/valsartānu, un par 61,6%, lietojot enalaprilu, salīdzinot ar sākotnējo līmeni. BNP nav piemērots biomarķieris ar sakubitrilu/valsartānu ārstētiem pacientiem, kam ir sirds mazspēja, jo BNP ir neprilizīna substrāts (skatīt 4.4. apakšpunktu). NT-proBNP nav neprilizīna substrāts, tādēļ ir piemērotāks biomarķieris.

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

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

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

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

#### Pētījums PARADIGM-HF

Pētījums PARADIGM-HF, pivotāls 3. fāzes pētījums, bija starptautisks nejaušināts dubultmaskēts pētījums ar 8 442 pacientiem, lai salīdzinātu sakubitrilu/valsartānu un enalaprilu. Pacientiem ar II–IV pakāpes hronisku sirds mazspēju (pēc NYHA klasifikācijas) un samazinātu izviedes frakciju (kreisā kambara izviedes frakciju [KKIF]  $\leq 40\%$ , vēlāk mainot uz  $\leq 35\%$ ) abas zāles tika lietotas papildus citām zālēm sirds mazspējas ārstēšanai. Primārais mērķa kritērijs bija apvienoto kardiovaskulārās (KV) nāves un stacionēšanas, kas saistīta ar sirds mazspēju (SM), gadījumu sastopamība. Pacienti ar SAS  $< 100$  mmHg, smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFĀ  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) un smagiem aknu darbības traucējumiem tika izslēgti skrīninga brīdī, tāpēc netika prospektīvi pētīti.

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

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

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

Sakubitrila/valsartāna grupā pētījuma beigās mērķa devu jeb 200 mg divas reizes dienā lietoja 76% pacientu (vidējā dienas deva bija 375 mg). Enalaprila grupā pētījuma beigās mērķa devu jeb 10 mg divas reizes dienā lietoja 75% pacientu (vidējā dienas deva bija 18,9 mg).

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

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

Sakubitrils/valsartāns uzlaboja dzīvildzi ar nozīmīgi samazinātu jebkura iemesla izraisītas nāves gadījumu sastopamību par 2,8% (sakubitrils/valsartāns, 17%, enalapriļs, 19,8%). Relatīvā riska samazinājums bija 16%, salīdzinot ar enalapriļu (skatīt 3. tabulu).

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

	Sakubitrils/ valsartāns n=4 187 <sup>#</sup> n (%)	Enalapriļs n=4 212 <sup>#</sup> n (%)	Riska attiecība (95% TI)	Relatīvā riskā samazinā šanās	p vērtība <sup>***</sup>
Primārais apvienotais mērķa kritērijs (KV nāve un stacionēšana sirds mazspējas dēļ)*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
<b>Primārā apvienotā mērķa kritērija atsevišķie komponenti</b>					
KV nāve**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Pirmais stacionēšanas gadījums sirds mazspējas dēļ	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
<b>Sekundārais mērķa kritērijs</b>					
Jebkura iemesla izraisīta nāve	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

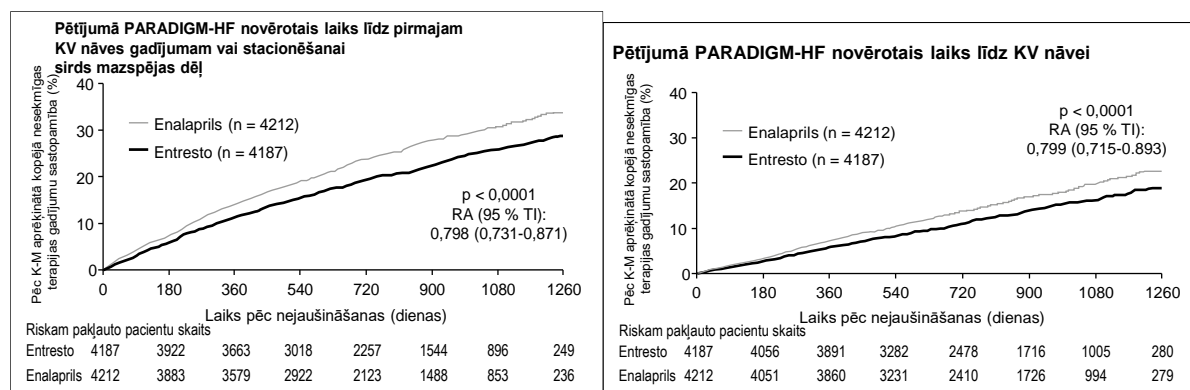
\* Primārais mērķa kritērijs bija definēts kā laiks līdz pirmajam KV nāves vai hospitalizācijas gadījumam SM dēļ.

\*\* KV nāve attiecas uz visiem līdz datubāzes slēgšanai mirušajiem pacientiem neatkarīgi no iepriekšējās stacionēšanas.

\*\*\* Vienpusēja p vērtība.

#Pilnā analizējamā kopa.

**1. attēls. Primārā apvienotā mērķa kritērija un tā atsevišķo komponentu KV nāvi raksturojošās Kaplana-Meijera līknes**



### Pētījums TITRATION

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

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

### Pediātriskā populācija

#### Pētījums PANORAMA-HF

Pētījums PANORAMA-HF, 3. fāzes pētījums, bija daudznacionāls, nejaušināts, dubultmaskēts pētījums, kurā salīdzināja sakubitrilu/valsartānu un enalaprilu 375 bērniem vecumā no 1 mēneša līdz  $<18$  gadiem ar sirds mazspēju sistēmiskas kreisā kambara sistoliskās disfunkcijas dēļ (KKIF  $\leq 45\%$  vai frakcionēta saīsināšanās  $\leq 22,5\%$ ). Primārais mērķis bija noteikt, vai sakubitrils/valsartāns ir pārāks par enalaprilu pediātriskiem SM pacientiem 52 nedēļu ilgā ārstēšanas kursā, pamatojoties uz globālo mērķa kritēriju. Globālais primārais mērķa kritērijs tika iegūts, sarindojot pacientus (no sliktākā līdz labākajam iznākumam), pamatojoties uz tādiem klīniskiem notikumiem kā nāve, mehāniskās dzīvības uzturēšanas uzsākšana, steidzamas sirds transplantācijas nepieciešamība, SM pasliktināšanās, funkcionālās spējas rādītāji (NYHA/ROSS rādītāji), un pacients ziņoja par SM simptomiem (pacientu vispārējā iespaids skala [PGIS - Patient Global Impression Scale]). Pacienti ar sistēmisku labo kambari vai vienīgo kambari un pacienti ar restriktīvu vai hipertrofisku kardiomiopātiju tika izslēgti no pētījuma. Sakubitrila/valsartāna mērķa uzturošā deva bija 2,3 mg/kg divas reizes dienā bērniem vecumā no 1 mēneša līdz  $<1$  gadam un 3,1 mg/kg divas reizes dienā pacientiem vecumā no 1 līdz  $<18$  gadiem ar maksimālo devu 200 mg divas reizes dienā. Enalaprilu mērķa uzturošā deva bija 0,15 mg/kg divas reizes dienā bērniem vecumā no 1 mēneša līdz  $<1$  gadam un 0,2 mg/kg divas reizes dienā pacientiem vecumā no 1 līdz  $<18$  gadiem ar maksimālo devu 10 mg divas reizes dienā.

Pētījumā 9 pacienti bija vecumā no 1 mēneša līdz  $<1$  gadam, 61 pacients bija vecumā no 1 gada līdz  $<2$  gadiem, 85 pacienti bija vecumā no 2 līdz  $<6$  gadiem un 220 pacienti bija vecumā no 6 līdz  $<18$  gadiem. Sākotnēji 15,7% pacientu bija NYHA/ROSS I klase, 69,3% bija II klase, 14,4% bija III klase un 0,5% bija IV klase. Vidējais KKIF bija 32%. Visbiežākie sirds mazspējas cēloņi bija saistīti ar kardiomiopātiju (63,5%). Pirms dalības pētījumā pacienti visbiežāk tika ārstēti ar AKE inhibitoriem/ARB (93%), beta blokatoriem (70%), aldosterona antagonistiem (70%) un diurētiskiem līdzekļiem (84%).



Manna-Vitnija izredzes (*The Mann-Whitney Odds*) globālā ranga primārajam mērķa kritērijam bija 0,907 (95% TI: 0,72; 1,14), skaitliski par labu sakubitrilam/valsartānam (skatīt 4. tabulu). Sakubitrils/valsartāns un enalapriļs uzrādīja salīdzināmus klīniski nozīmīgus uzlabojumus sekundārajos mērķa kritērijos NYHA/ROSS klasē un PGIS punktu skaita izmaiņās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. 52. nedēļā NYHA/ROSS funkcionālās klases izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija: uzlabojušās par 37,7% un 34,0%; palikušas nemainīgas 50,6% un 56,6%; pasliktinājās 11,7% un 9,4% pacientu attiecīgi lietojot sakubitrilu/valsartānu un enalapriļu. Līdzīgi PGIS rezultātu izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni bija: uzlabojušās par 35,5% un 34,8%; palikušas nemainīgas 48,0% un 47,5%; pasliktinājās 16,5% un 17,7% pacientu attiecīgi lietojot sakubitrilu/valsartānu un enalapriļu. NT-proBNP abās ārstēšanas grupās bija ievērojami samazināts salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. NT-proBNP samazināšanās apjoms ar Entresto bija līdzīgs tam, kas novērots pieaugušajiem sirds mazspējas pacientiem PARADIGM-HF. Tā kā sakubitrils/valsartāns uzlaboja rezultātus un samazināja NT-proBNP PARADIGM-HF gadījumā, NT-proBNP samazināšanās kopā ar simptomātiskiem un funkcionāliem uzlabojumiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli PANORAMA-HF, tika uzskatīta par pamatotu iemeslu, lai secinātu klīnisko ieguvumu pediatriem sirds mazspējas pacientiem. Bija pārāk maz pacientu, kuri jaunāki par 1 gadu, lai novērtētu sakubitrila/valsartāna efektivitāti šajā vecuma grupā.

#### 4. tabula. Ārstēšanas efekts globālā ranga primārajam mērķa kritērijam PANORAMA-HF

	<b>Sakubitrils/valsartāns N=187</b>	<b>Enalapriļs N=188</b>	<b>Ārstēšanas efekts</b>
<b>Globālā ranga primārais mērķa kritērijs</b>	Labvēlīga rezultāta varbūtība (%)*	Labvēlīga rezultāta varbūtība (%)*	Izredzes** (95% TI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

\* Labvēlīga iznākuma varbūtība vai Manna-Vitnija varbūtība (MWP) konkrētajai terapijai tika novērtēta, pamatojoties uz panākumu procentuālo attiecību, veicot globālā ranga punktu pāru salīdzinājumu starp ar sakubitrilu/valsartānu ārstētiem pacientiem un ar enalapriļu ārstētiem pacientiem (katrs augstāks rezultāts tiek uzskatīts par vienu panākumu, un katrs vienāds rezultāts tiek uzskatīts par pusi no panākuma).

\*\* Manna Vitnija izredzes tika aprēķinātas kā enalapriļa aptuvenā MWP, kas dalīta ar sakubitrila/valsartāna aprēķināto MWP, ar izredzēm <1 par labu sakubitrilam/valsartānam un >1 par labu enalaprilam.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

### Pieaugušo populācija

#### Uzsūkšanās

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

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

### Izkliede

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

### Biotransformācija

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

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

*In vitro* metabolisma pētījumi liecina, ka uz CYP450 balstītas zāļu mijiedarbības potenciāls ir mazs, jo sakubitrila/valsartāna metabolisms, izmantojot CYP450 enzīmus, ir neliels. Sakubitrils/valsartāns neinducē un neinhibē CYP450 enzīmus.

### Eliminācija

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

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

### Linearitāte/nelinearitāte

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

### Īpašas populācijas

#### Gados vecāki cilvēki

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

#### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem novērota korelācija starp nieru funkciju un LBQ657 sistēmisko iedarbību. LBQ657 iedarbības intensitāte pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{aGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) un smagiem nieru darbības traucējumiem ( $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{aGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) bija 1,4-reizes un 2,2-reizes stiprāka salīdzinājumā ar pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{aGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), lielākā daļa pacientu bija iesaistīti PARADIGM-HF pētījumā. Valsartāna iedarbības intensitāte bija līdzīga pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinājumā ar pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem. Pētījumi ar dializējamiem pacientiem nav veikti, tomēr LBQ657 un valsartāns izteikti saistās ar plazmas proteīniem, tādēļ ir maz ticams, ka šīs vielas būtu efektīvi izvadāmas ar dialīzes palīdzību.

### Aknu darbības traucējumi

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

### Dzimums

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

### Pediātriskā populācija

Sakubitrila/valsartāna farmakokinētika tika novērtēta bērniem ar sirds mazspēju vecumā no 1 mēneša līdz <1 gadam un no 1 gada līdz <18 gadiem, un tika norādīts, ka sakubitrila/valsartāna farmakokinētiskais profils bērniem un pieaugušajiem ir līdzīgs.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

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

### Fertilitāte, reproduktivitāte un attīstība

Sakubitrila/valsartāna lietošana organoģenēzes laikā palielināja žurku embriju un augļu bojāejas gadījumu sastopamību, ja dienas devas bija  $\geq 49$  mg sakubitrila/51 mg valsartāna/kg (vērtējot pēc AUC, šāda deva atbilst  $\leq 0,72$  reizes lielākai par maksimālajām cilvēkam ieteicamajām devām jeb MCID), kā arī palielināja trušu embriju un augļu bojāejas gadījumu sastopamību, ja dienas devas bija  $\geq 4,9$  mg sakubitrila/5,1 mg valsartāna/kg (vērtējot pēc valsartāna un LBQ657 AUC, šāda deva atbilst attiecīgi 2 un 0,03 reizes MCID). Pamatojoties uz mazo augļa hidrocefālijas sastopamību, kas saistīta ar toksisku iedarbību uz mātes organismu un trušiem novērota gadījumos, kad dienas sakubitrila/valsartāna deva bija  $\geq 4,9$  mg sakubitrila/5,1 mg valsartāna/kg, tas ir teratogēns. Truša auglim, lietojot truša māti ne-toksisku devu (1,46 mg sakubitrila/1,54 mg valsartāna/kg/dienā) tika novērotas kardiovaskulāras patoloģijas (galvenokārt, kardiomegālija). Trušiem, lietojot sakubitrilu/valsartānu devā 4,9 mg sakubitrila/5,1 mg valsartāna/kg/dienā, tika novērots neliels augļa skeleta izmaiņu biežuma pieaugums. Sakubitrila/valsartāna nevēlamā ietekme uz embriju un augli tiek saistīta ar angiotensīna receptoru antagonizējošo aktivitāti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

Rezultāti, kas iegūti ar žurkām veiktos prenatalās un postnatalās attīstības pētījumos, lietojot lielas sakubitrila dienas devas, kas sasniedza pat 750 mg/kg (pamatojoties uz AUC, šādas devas ir 2,2 reizes lielākas par MCID), un līdz 600 mg/kg lielas valsartāna dienas devas (pamatojoties uz AUC, šādas devas ir 0,86 reizes lielākas par MCID), norāda, ka sakubitrila/valsartāna lietošana organoģenēzes, grūsnības un laktācijas periodā var ietekmēt dzīvnieku mazuļu attīstību un dzīvildzi.

## Citi preklīniskajos pētījumos iegūtie dati

### Sakubitrils/valsartāns

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

### Sakubitrils

Jaunām ar sakubitrilu ārstētām žurkām (postnatāli 7. - 70. dienā) bija samazināta kaulu masas attīstība un kaulu pagarināšanās atbilstoši vecumam aptuveni 2 reizes pārsniedzot sakubitrila aktīvā metabolīta LBQ657 AUC iedarbību, pamatojoties uz sakubitrila/valsartāna pediatriko klīnisko devu 3,1 mg/kg divas reizes dienā. Šo atradņu mehānisms jaunām žurkām un līdz ar to ietekme uz pediatriko populāciju nav zināma. Pētījumā pieaugušām žurkām konstatēta tikai minimāla pārejoša inhibējoša ietekme uz kaulu minerālvielu blīvumu, bet ne uz kādu citu parametru saistībā ar kaulu augšanu, kas liecina, ka sakubitrils nozīmīgi neietekmē kaulus pieaugušu pacientu populācijās normālos apstākļos. Tomēr nelielu pārejošu sakubitrila ietekmi agrīnā lūzuma sadzīšanas fāzē pieaugušajiem nevar izslēgt. Klīniskie dati pediatrikiem pacientiem (PANORAMA-HF pētījums) neliecināja, ka sakubitrils/valsartāns ietekmētu ķermeņa masu, garumu, galvas apkārtmēru un lūzumu biežumu. Pētījumā netika mērīts kaulu blīvums. Tomēr ilgtermiņa pediatrikie dati par (kaulu) augšanu un lūzumu biežumu nav pieejami.

### Valsartāns

Jaunām ar valsartānu ārstētām žurkām (postnatāli 7. - 70. dienā) pat tik mazas devas kā 1 mg/kg dienā izraisīja persistējošas, nepārejošas pārmaiņas nierēs, kas bija kanāliņu nefropātija (reizēm vienlaikus ar kanāliņu epitēlija nekrozi) un bļodiņas dilatācija. Šīs pārmaiņas nierēs bija paredzamās pārspīlētās farmakoloģiskās angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru un angiotensīna II 1. tipa blokatoru ietekmes izpausme; šādu iedarbību novēro, ja žurkas ārstē pirmajās 13 dzīves dienās. Šis periods sakrīt ar 36 nedēļu gestācijas vecumu cilvēkam, kas cilvēkam reizēm var paildzināties līdz 44 nedēļām pēc apaugļošanās. Funkcionālā nieru nobriešana ir nepārtraukts process cilvēka pirmajā dzīves gadā. Līdz ar to nevar izslēgt klīnisku nozīmi pediatrikiem pacientiem, kuri jaunāki par 1 gadu, savukārt preklīniskie dati neliecina par apšaubāmu drošumu bērniem, kuri vecāki par 1 gadu.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

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

## Apvalks

### Entresto 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze, aizvietošanas tips 2910 (3 mPa·s)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols (4000)

Talks

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

### Entresto 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze, aizvietošanas tips 2910 (3 mPa·s)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols (4000)

Talks

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

### Entresto 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze, aizvietošanas tips 2910 (3 mPa·s)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols (4000)

Talks

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PVDH blisteri.

### Entresto 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes

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

### Entresto 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes

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

### Entresto 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

#### Entresto 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes

EU/1/15/1058/001  
EU/1/15/1058/008-010  
EU/1/15/1058/017-018

#### Entresto 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes

EU/1/15/1058/002-004  
EU/1/15/1058/011-013  
EU/1/15/1058/019-020

#### Entresto 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes

EU/1/15/1058/005-007  
EU/1/15/1058/014-016  
EU/1/15/1058/021-022

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2015. gada 19. novembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 25. jūnijs

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Entresto 6 mg/6 mg granulas attaisāmās kapsulās  
Entresto 15 mg/16 mg granulas attaisāmās kapsulās

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### Entresto 6 mg/6 mg granulas attaisāmās kapsulās

Katra kapsula satur četras granulas, kas ir ekvivalentas 6,1 mg sakubitrila (*sacubitrilum*) un 6,4 mg valsartāna (*valsartanum*) (sakubitrila un valsartāna nātrija sāls kompleksa formā).

### Entresto 15 mg/16 mg granulas attaisāmās kapsulās

Katra kapsula satur desmit granulas, kas ir ekvivalentas 15,18 mg sakubitrila (*sacubitrilum*) un 16,07 mg valsartāna (*valsartanum*) (sakubitrila un valsartāna nātrija sāls kompleksa formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Granulas attaisāmās kapsulās (granulas kapsulās)

Granulas ir baltas līdz viegli dzeltenas krāsas un apaļas, abpusēji izliektas formas un aptuveni 2 mm diametrā. Tās ir pieejamas cietā kapsulā, kas pirms lietošanas ir jāatver.

### Entresto 6 mg/6 mg granulas attaisāmās kapsulās

Kapsula sastāv no balta vāciņa ar sarkanu marķējumu "04" un caurspīdīga korpusa ar sarkanu marķējumu "NVR". Gan uz korpusa, gan uz vāciņa ir uzdrukāta bulta.

### Entresto 15 mg/16 mg granulas attaisāmās kapsulās

Kapsula sastāv no dzeltena vāciņa ar sarkanu marķējumu "10" un caurspīdīga korpusa ar sarkanu marķējumu "NVR". Gan uz korpusa, gan uz vāciņa ir uzdrukāta bulta.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Sirds mazspēja pediatriem pacientiem

Entresto ir paredzēts lietošanai bērniem no viena gadu vecuma un pusaudžiem simptomātiskas hroniskas sirds mazspējas ar kreisā kambara sistolisku disfunkciju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

##### Vispārējie apsvērumi

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

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

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

#### Sirds mazspēja pediatrikiem pacientiem

1. tabulā norādīta ieteicamā deva bērniem. Ieteicamā deva jālieto iekšķīgi divas reizes dienā. Deva jāpalielina ik pēc 2-4 nedēļām līdz mērķa devai, ko pacients panes.

Mazākā ieteicamā deva ir 6 mg/6 mg. Devas var noapaļot uz augšu vai uz leju līdz tuvākajai 6 mg/6 mg un/vai 15 mg/16 mg pilnu kapsulu kombinācijai. Noapaļojot devu uz augšu vai uz leju titrēšanas fāzes laikā, jāapsver pakāpeniska mērķa devas palielināšana.

Pacientiem, kas sver vairāk par 40 kg, var lietot Entresto apvalkotās tabletes.

#### **1. tabula Ieteicamā devas titrēšana**

Pacienta ķermeņa masa	Jālieto divas reizes dienā			
	Puse no sākumdevas*	Sākumdeva	Starpdeva	Mērķa deva
Pediatrikskie pacienti ar ķermeņa masu mazāk nekā 40 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	1,6 mg/kg <sup>#</sup>	2,3 mg/kg <sup>#</sup>	3,1 mg/kg <sup>#</sup>
Pediatrikskie pacienti ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, mazāk nekā 50 kg	0,8 mg/kg <sup>#</sup>	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
Pediatrikskie pacienti ar ķermeņa masu vismaz 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

\* Pacientiem, kuri nav lietojuši AKE inhibitorus vai ARB vai nav lietojuši nelielas šo zāļu devas, ieteicama puse no sākumdevas, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFĀ] <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) un pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt īpašas pacientu grupas).

<sup>#</sup>0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg un 3,1 mg/kg attiecas uz sakubitrila un valsartāna kopējo daudzumu, un to lieto granulu veidā.

Pacientiem, kuri pašlaik nelieto AKE inhibitorus vai ARB vai lieto nelielas šo zāļu devas, ieteicama puse no sākumdevas. Pediatrikskiem pacientiem ar ķermeņa masu no 40 kg līdz mazāk nekā 50 kg, ieteicamā sākumdeva ir 0,8 mg/kg divas reizes dienā (lieto granulu veidā). Pēc 1. tabulā norādītās ieteicamās devas titrēšanas deva jāpalielina līdz standarta sākumdevai un jāpielāgo ik pēc 3-4 nedēļām.

Piemēram, pediatrikskam pacientam ar ķermeņa masu 25 kg un kurš iepriekš nav lietojis AKE inhibitoru, jāsāk ar pusi no standarta sākumdevas, kas atbilst 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) divas reizes dienā, lietojot granulu veidā. Pēc noapaļošanas līdz tuvākajam pilno kapsulu skaitam tas atbilst 2 kapsulām ar 6 mg/6 mg sakubitrila/valsartāna divas reizes dienā.

Ārstēšanu nedrīkst uzsākt pacientiem, kuriem kālija līmenis serumā >5,3 mmol/l vai sistoliskais asinsspiediens (SAS) <5. procentīle atbilstoši pacienta vecumam. Ja pacientiem rodas panesamības problēmas (SAS <5. procentīle atbilstoši pacienta vecumam, simptomātiska hipotensija, hiperkaliēmija, nieru darbības traucējumi), ieteicama vienlaikus lietoto zāļu pielāgošana, īslaicīga Entresto titrēšana vai pārtraukšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Īpašas populācijas

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 60–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) deva nav jāpielāgo.



Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) jāapsver puse no sākumdevas. Tā kā klīniskā pieredze par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ir ļoti ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu), Entresto jālieto piesardzīgi, un ieteicama puse no sākumdevas. Pediatriskiem pacientiem ar ķermeņa masu no 40 kg līdz mazāk nekā 50 kg, ieteicamā sākumdeva ir 0,8 mg/kg divas reizes dienā. Pēc ārstēšanas uzsākšanas deva jāpalielina, ievērojot ieteicamo devu titrēšanu ik pēc 2-4 nedēļām.

Pieredze par pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā nav pieejama, un Entresto lietošana nav ieteicama.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Lietojot Entresto pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), tā deva nav jāpielāgo.

Klīniskā pieredze ar pacientiem, kuriem ir vidēji smagi aknu darbības traucējumi (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai ar aspartāta transamināzes (ASAT)/ alanīna transamināzes (ALAT) rādītājiem, kas vairāk nekā divas reizes pārsniedz augšējo normas robežu, ir ierobežota. Šiem pacientiem Entresto jālieto piesardzīgi un ieteicama puse no sākumdevas (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pediatriskiem pacientiem ar ķermeņa masu no 40 kg līdz mazāk nekā 50 kg, ieteicamā sākumdeva ir 0,8 mg/kg divas reizes dienā. Pēc ārstēšanas uzsākšanas deva jāpalielina, ievērojot ieteicamo devu titrēšanu ik pēc 2-4 nedēļām.

Entresto ir kontrindicēts pacientiem, kam ir smagi aknu darbības traucējumi, biliāra ciroze vai holestāze (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### *Pediatriskā populācija*

Entresto drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 1 gadam, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Entresto granulas lieto, atverot kapsulu un uzkaisot tās saturu uz neliela daudzuma mīksta ēdiena (1 līdz 2 tējkarotes). Pārtika, kas satur granulas, ir jāizlieto nekavējoties. Lai sasniegtu nepieciešamās devas, pacienti var saņemt vai nu 6 mg/6 mg (balts vāciņš) vai 15 mg/16 mg (dzeltens vāciņš) kapsulas, vai abas (skatīt 6.6. apakšpunktu). Kapsulu nedrīkst norīt. Tukšās čaulas pēc lietošanas jāizmet un tās nedrīkst norīt.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Lietošana vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Entresto nedrīkst lietot, kamēr nav pagājušas 36 stundas pēc AKE inhibitoru lietošanas pārtraukšanas.
- Diagnosticēta angioedēma anamnēzē, kas saistīta ar AKE inhibitoru vai ARB terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Iedzimta vai idiopātiska angioedēma (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Vienlaicīga aliskirēnu saturošu zāļu lietošana pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (aGFĀ <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi, biliāra ciroze vai holestāze (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.6. apakšpunktu).

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Divkārsa renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas jeb RAAS blokāde

- Palielinātā angioedēmas riska dēļ sakubitrila/valsartāna un AKE inhibitoru kombinācija ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Sakubitrila/valsartāna lietošanu nedrīkst sākt, kamēr nav pagājušas 36 stundas pēc pēdējās AKE inhibitora devas lietošanas. Ja ir pārtraukta ārstēšana ar sakubitrilu/valsartānu, AKE inhibitora lietošanu nedrīkst sākt, kamēr nav pagājušas 36 stundas pēc pēdējās sakubitrila/valsartāna devas lietošanas (skatīt 4.2., 4.3. un 4.5. apakšpunktu).
- Sakubitrila/valsartāna un tiešo renīna inhibitoru, piemēram, aliskirēna, kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu). Sakubitrila/valsartāna un aliskirēnu saturošu zāļu kombinācija pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (aGFĀ <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).
- Entresto satur valsartānu, tāpēc to nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām ARB saturošām zālēm (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

##### Hipotensija

Terapiju drīkst sākt tikai pēc tam, kad SAS ir  $\geq 100$  mmHg pieaugušiem pacientiem vai SAS  $\geq 5$ . procenti atbilstoši pacienta vecumam. Pacienti ar SAS rādītājiem zemākiem par šīm vērtībām netika pētīti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos ar sakubitrilu/valsartānu ārstētajiem pieaugušiem pacientiem ir novēroti simptomātiskas hipotensijas gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu), īpaši 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem, pacientiem ar nieru slimību un pacientiem ar zemu SAS (<112 mmHg). Sākot terapiju vai titrējot sakubitrila/valsartāna devu, regulāri jākontrolē asinsspiediens. Ja rodas hipotensija, ieteicams uz laiku samazināt sakubitrila/valsartāna devu vai pārtraukt tā lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja rodas hipotensija, jāapsver nepieciešamība pielāgot diurētisko līdzekļu un vienlaicīgi lietoto antihipertensīvo līdzekļu devas, kā arī novērst citus hipotensijas iemeslus, piemēram, hipovolēmiju. Simptomātiska hipotensija vairāk ir iespējama pacientiem ar intravaskulāra cirkulējošā šķidruma tilpuma samazināšanos, piemēram, pēc ārstēšanas ar diurētiskajiem līdzekļiem, diētas ar ierobežotu sāls daudzumu, caurejas vai vemšanas. Pirms sākt ārstēšanu ar sakubitrilu/valsartānu, jānovērš sāļu un/vai šķidruma deficīts, tomēr, pirms veikt šādas korektīvas darbības, to sniegtais ieguvums rūpīgi jāsalīdzina ar tilpuma pārslodzes radīto risku.

##### Nieru darbības traucējumi

Sirds mazspējas slimnieku izmeklējumos vienmēr iekļauta nieru darbības novērtēšana. Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir lielāks hipotensijas risks (skatīt 4.2. apakšpunktu). Klīniskā pieredze par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ir ļoti ierobežota, un šiem pacientiem ir lielāks hipotensijas risks (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pieredze par pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā nav pieejama, un sakubitrila/valsartāna lietošana nav ieteicama.

##### Nieru darbības pavājināšanās

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

## Hiperkaliēmija

Terapiju nedrīkst uzsākt, ja kālija līmenis serumā ir >5,4 mmol/l pieaugušiem pacientiem un >5,3 mmol/l pediatriem pacientiem. Sakubitrila/valsartāna lietošana var būt saistīta ar lielāku hiperkaliēmijas risku, lai gan iespējama arī hipokaliēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā, īpaši pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, nieru darbības traucējumiem, cukura diabētu vai hipoaldosteronismu, kā arī tad, ja pacienta uzturs satur daudz kālija vai ja pacients lieto minerālkortikoīdu antagonistus (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja pacientam rodas klīniski nozīmīga hiperkaliēmija, ieteicams pielāgot vienlaicīgi lietoto zāļu devu vai uz laiku samazināt devu vai pārtraukt lietošanu. Ja kālija līmenis serumā ir >5,4 mmol/l, jāapsver lietošanas pārtraukšana.

## Angioedēma

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

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

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

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

## Pacienti ar nieru artēriju stenozi

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

## Pacienti ar IV pakāpes sirds mazspēju atbilstoši Ņujorkas Sirds asociācijas (NYHA - *New York Heart Association*) funkcionālajai klasifikācijai

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

## B tipa natriurētiskais peptīds (BNP)

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

## Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

## Psihiskie traucējumi

Ar sakubitrila/valsartāna lietošanu ir saistīti psihiski notikumi, piemēram, halucinācijas, paranoja un miega traucējumi, psihotisku notikumu kontekstā. Ja pacientam rodas šādi notikumi, jāapsver sakubitrila/valsartāna terapijas pārtraukšana.

## Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 97 mg/103 mg devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Mijiedarbības, kuras ir kontrindicētas

#### *AKE inhibitori*

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

#### *Aliskirēns*

Vienlaicīga sakubitrila/valsartāna un aliskirēnu saturošu zāļu lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (aGFĀ <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; skatīt 4.3. apakšpunktu). Sakubitrila/valsartāna un tiešo renīna inhibitoru, piemēram, aliskirēna, kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sakubitrila/valsartāna un aliskirēna kombinācija ir potenciāli saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību biežumu kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

### Mijiedarbība, kuras dēļ vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Sakubitrila/valsartāna sastāvā ir valsartāns, tāpēc to nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām ARB saturošām zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Mijiedarbība, kad jāievēro piesardzība

#### *OATP1B1 un OATP1B3 substrāti, piem., statīni*

*In vitro* iegūtie dati rāda, ka sakubitrils inhibē transportsistēmas OATP1B1 un OATP1B3, tādēļ Entresto var palielināt OATP1B1 un OATP1B3 substrātu, piemēram, statīnu sistēmiskās iedarbības intensitāti. Vienlaicīgi lietots sakubitrils/valsartāns līdz pat divām reizēm palielināja atorvastatīna un tā metabolītu C<sub>max</sub>, un šo vielu AUC palielinājās līdz 1,3 reizēm. Sakubitrilu/valsartānu vienlaicīgi ar statīniem jālieto piesardzīgi. Nav novērota klīniski nozīmīga mijiedarbība, simvastatīnu un Entresto lietojot vienlaicīgi.

#### *PDE5 inhibitori, arī sildenafilis*

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

### Kālijs

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

### Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tostarp selektīvie ciklooksigenāzes-2 jeb COX-2 inhibitori

Gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar intravaskulāra šķidrums tilpuma samazināšanos (arī tiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar diurētiskajiem līdzekļiem) vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vienlaicīga sakubitrila/valsartāna un NPL lietošana var palielināt nieru darbības pasliktināšanās risku. Tādēļ pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto sakubitrilu/valsartānu un NPL, laikā, kad tiek sākta vai pielāgota terapija, ieteicams kontrolēt nieru funkciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Litijs

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

### Furosemīds

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

### Nitrāti, piem., nitroglicerīns

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

### OATP un MRP2 transportsistēmas

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

### Metformīns

Sakubitrila/valsartāna un metformīna vienlaicīga lietošana samazināja gan metformīna  $C_{max}$ , gan AUC par 23%. Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma. Tāpēc, uzsākot ārstēšanu ar sakubitrilu/valsartānu pacientiem, kas saņem metformīnu, jānovērtē klīniskais stāvoklis.

### Nozīmīga mijiedarbība nav novērota

Nav novērota klīniski nozīmīga mijiedarbība, sakubitrilu/valsartānu lietojot vienlaicīgi ar digoksīnu, varfarīnu, hidrohlortiazīdu, amlodipīnu, omeprazolu, karvedilolu vai levonorgestrela un etinilestradiola kombināciju.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Pirmajā grūtniecības trimestrī sakubitrila/valsartāna lietošana nav ieteicama, un tas ir kontrindicēts otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3 apakšpunktu).

##### Valsartāns

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

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

##### Sakubitrils

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

##### Sakubitrils/valsartāns

Nav datu par sakubitrila/valsartāna lietošanu grūtniecēm. Sakubitrila/valsartāna pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

##### Barošana ar krūti

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

##### Fertilitāte

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

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

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

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma īpašību apkopojums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pieaugušajiem terapijas ar sakubitrilu/valsartānu laikā, bija hipotensija (17,6%), hiperkaliēmija (11,6%) un nieru darbības traucējumi (10,1%) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tika ziņots arī par angioedēmu pacientiem, kuri tika ārstēti ar sakubitrilu/valsartānu (0,5%) (skatīt atsevišķu nevēlamo blakusparādību aprakstu).

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

**2. tabula Nevēlamo blakusparādību saraksts**

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

\* Skatīt atsevišķu nevēlamo blakusparādību aprakstu.

\*\* Ieskaitot dzirdes un redzes halucinācijas.

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### Angioedēma

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

### Hiperkaliēmija un kālija koncentrācija serumā

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

### Asinsspiediens

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

### Nieru darbības traucējumi

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

### Pediatriskā populācija

PANORAMA-HF pētījumā sakubitrila/valsartāna drošums, salīdzinot ar enalaprilu, tika novērtēts randomizētā, aktīvi kontrolētā 52 nedēļas ilgā pētījumā, kurā piedalījās 375 bērni ar sirds mazspēju (SM) vecumā no 1 mēneša līdz <18 gadiem. Drošuma profils, kas novērots bērniem vecumā no 1 mēneša līdz <18 gadiem, kuri saņēma sakubitrilu/valsartānu, bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušiem pacientiem. Dati par drošumu pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz <1 gadam bija ierobežoti.

Ir pieejami ierobežoti drošuma dati par pediatriem pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem vai vidēji smagiem, vai smagiem nieru darbības traucējumiem.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

## **4.9. Pārdozēšana**

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

Sakubitrila/valsartāna asinsspiedienu pazeminošās iedarbības dēļ visvairāk iespējams tā pārdozēšanas simptoms ir hipotensija. Jānodrošina simptomātiska ārstēšana.

Tā kā zāles izteikti saistās ar proteīniem, iespējamība to izvadīt ar hemodialīzes palīdzību ir maz ticama (skatīt 5.2. apakšpunktu).



## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotensīna II receptoru blokatori (ARBs), citas kombinācijas, ATĶ kods: C09DX04

#### Darbības mehānisms

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

Valsartāns nomāc angiotensīna II kaitīgo ietekmi uz sirds-asinsvadu sistēmu un nierēm, selektīvi bloķējot AT<sub>1</sub> tipa receptorus, kā arī inhibē no angiotensīna II atkarīgo aldosterona atbrīvošanos. Tas novērš pastāvīgu renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivizēšanu, kas izraisītu asinsvadu sašaurināšanos, nātrija un šķidrums aizturi nierēs, kā arī šūnu augšanas un proliferācijas aktivizēšanu, pēc kā notiek adaptāciju traucējošas izraisošas sirds-asinsvadu sistēmas pārmaiņas.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Sakubitrila/valsartāna farmakokinētiskā iedarbība ir vērtēta pēc vienreizēju un atkārtotu devu lietošanas veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar sirds mazspēju, un tā vienmēr izraisīja vienādi intensīvu vienlaicīgu neprilisīna inhibīciju un RAAS blokādi. Septiņas dienas ilgā ar valsartānu kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti pacienti ar samazinātu izviedes frakciju (HFrEF), sakubitrila/valsartāna lietošana salīdzinājumā ar valsartāna lietošanu izraisīja sākotnēju nātrijurēzes pastiprināšanos un cGMF koncentrācijas palielināšanos urīnā, kā arī starpreģionālā proatriālā nātrijurētiskā peptīda (MR-proANP) un N-terminālā prohormona smadzeņu nātrijurētiskā peptīda (NT-proBNP) līmeņa pazemināšanos plazmā. 21 dienu ilgā pētījumā ar pacientiem, kam bija HFrEF, sakubitrils/valsartāns salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli nozīmīgi paaugstināja ANP un cGMF līmeni urīnā un cGMF līmeni asinīs, kā arī pazemināja NT-proBNP, aldosterona un endotelīna līmeni plazmā. Tika bloķēti arī AT<sub>1</sub> receptori: par to liecināja renīna aktivitātes un koncentrācijas palielināšanās plazmā. Pētījumā PARADIGM-HF sakubitrils/valsartāns salīdzinājumā ar enalaprilu samazināja NT-proBNP līmeni plazmā, kā arī palielināja BNP līmeni plazmā un cGMF līmeni urīnā. PANORAMA-HF pētījumā NT-proBNP samazināšanās tika novērota 4. un 12. nedēļā sakubitrilam/valsartānam (40,2% un 49,8%) un enalaprilam (18,0% un 44,9%), salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. NT-proBNP līmenis turpināja samazināties visa pētījuma laikā, 52. nedēļā samazinoties par 65,1%, lietojot sakubitrilu/valsartānu, un par 61,6%, lietojot enalaprilu, salīdzinot ar sākotnējo līmeni. BNP nav piemērots biomarķieris ar sakubitrilu/valsartānu ārstētiem pacientiem, kam ir sirds mazspēja, jo BNP ir neprilizīna substrāts (skatīt 4.4. apakšpunktu). NT-proBNP nav neprilizīna substrāts, tādēļ ir piemērotāks biomarķieris.

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

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

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

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

#### Pētījums PARADIGM-HF

Pētījums *PARADIGM-HF*, pivotāls 3. fāzes pētījums, bija starptautisks nejaušināts dubultmaskēts pētījums ar 8 442 pacientiem, lai salīdzinātu sakubitrilu/valsartānu un enalaprilu. Pacientiem ar II–IV pakāpes hronisku sirds mazspēju (pēc NYHA klasifikācijas) un samazinātu izviedes frakciju (kreisā kambara izviedes frakciju [KKIF]  $\leq 40\%$ , vēlāk mainot uz  $\leq 35\%$ ) abas zāles tika lietotas papildus citām zālēm sirds mazspējas ārstēšanai. Primārais mērķa kritērijs bija apvienoto kardiovaskulārās (KV) nāves un stacionēšanas, kas saistīta ar sirds mazspēju (SM), gadījumu sastopamība. Pacienti ar SAS  $< 100$  mmHg, smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFĀ  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) un smagiem aknu darbības traucējumiem tika izslēgti skrīninga brīdī, tāpēc netika prospektīvi pētīti.

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

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

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

Sakubitrila/valsartāna grupā pētījuma beigās mērķa devu jeb 200 mg divas reizes dienā lietoja 76% pacientu (vidējā dienas deva bija 375 mg). Enalapрила grupā pētījuma beigās mērķa devu jeb 10 mg divas reizes dienā lietoja 75% pacientu (vidējā dienas deva bija 18,9 mg).

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

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

Sakubitrils/valsartāns uzlaboja dzīvildzi ar nozīmīgi samazinātu jebkura iemesla izraisītas nāves gadījumu sastopamību par 2,8% (sakubitrils/valsartāns, 17%, enalapriļs, 19,8%). Relatīvā riska samazinājums bija 16%, salīdzinot ar enalapriļu (skatīt 3. tabulu).

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

	Sakubitrils/ valsartāns n=4 187 <sup>#</sup> n (%)	Enalapriļs n=4 212 <sup>#</sup> n (%)	Riska attiecība (95% TI)	Relatīvā riskā samazinā šanās	p vērtība <sup>***</sup>
Primārais apvienotais mērķa kritērijs (KV nāve un stacionēšana sirds mazspējas dēļ)*	914 (21,83)	1 117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
<b>Primārā apvienotā mērķa kritērija atsevišķie komponenti</b>					
KV nāve**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Pirmais stacionēšanas gadījums sirds mazspējas dēļ	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
<b>Sekundārais mērķa kritērijs</b>					
Jebkura iemesla izraisīta nāve	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

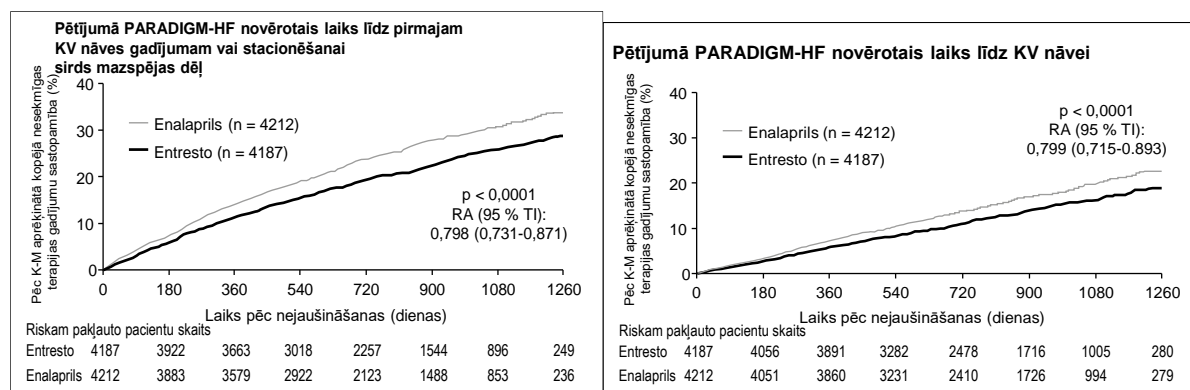
\* Primārais mērķa kritērijs bija definēts kā laiks līdz pirmajam KV nāves vai hospitalizācijas gadījumam SM dēļ.

\*\* KV nāve attiecas uz visiem līdz datubāzes slēgšanai mirušajiem pacientiem neatkarīgi no iepriekšējās stacionēšanas.

\*\*\* Vienpusēja p vērtība.

#Pilnā analizējamā kopa.

**1. attēls. Primārā apvienotā mērķa kritērija un tā atsevišķo komponentu KV nāvi raksturojošās Kaplana-Meijera līknes**



### Pētījums TITRATION

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

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

### Pediatriskā populācija

#### Pētījums PANORAMA-HF

Pētījums PANORAMA-HF, 3. fāzes pētījums, bija daudz nacionāls, nejaušināts, dubultmaskēts pētījums, kurā salīdzināja sakubitrilu/valsartānu un enalaprilu 375 bērniem vecumā no 1 mēneša līdz  $<18$  gadiem ar sirds mazspēju sistēmiskas kreisā kambara sistoliskās disfunkcijas dēļ (KKIF  $\leq 45\%$  vai frakcionēta saīsināšanās  $\leq 22,5\%$ ). Primārais mērķis bija noteikt, vai sakubitrils/valsartāns ir pārāks par enalaprilu pediatriskiem SM pacientiem 52 nedēļu ilgā ārstēšanas kursā, pamatojoties uz globālo mērķa kritēriju. Globālais primārais mērķa kritērijs tika iegūts, sarindojoš pacientus (no sliktākā līdz labākajam iznākumam), pamatojoties uz tādiem klīniskiem notikumiem kā nāve, mehāniskās dzīvības uzturēšanas uzsākšana, steidzamas sirds transplantācijas nepieciešamība, SM pasliktināšanās, funkcionālās spējas rādītāji (NYHA/ROSS rādītāji), un pacients ziņoja par SM simptomiem (pacientu vispārējā iespaids skala [PGIS - *Patient Global Impression Scale*]). Pacienti ar sistēmisku labo kambari vai vienīgo kambari un pacienti ar restriktīvu vai hipertrofisku kardiomiopātiju tika izslēgti no pētījuma. Sakubitrila/valsartāna mērķa uzturošā deva bija 2,3 mg/kg divas reizes dienā bērniem vecumā no 1 mēneša līdz  $<1$  gadam un 3,1 mg/kg divas reizes dienā pacientiem vecumā no 1 līdz  $<18$  gadiem ar maksimālo devu 200 mg divas reizes dienā. Enalaprila mērķa uzturošā deva bija 0,15 mg/kg divas reizes dienā bērniem vecumā no 1 mēneša līdz  $<1$  gadam un 0,2 mg/kg divas reizes dienā pacientiem vecumā no 1 līdz  $<18$  gadiem ar maksimālo devu 10 mg divas reizes dienā.

Pētījumā 9 pacienti bija vecumā no 1 mēneša līdz  $<1$  gadam, 61 pacients bija vecumā no 1 gada līdz  $<2$  gadiem, 85 pacienti bija vecumā no 2 līdz  $<6$  gadiem un 220 pacienti bija vecumā no 6 līdz  $<18$  gadiem. Sākotnēji 15,7% pacientu bija NYHA/ROSS I klase, 69,3% bija II klase, 14,4% bija III klase un 0,5% bija IV klase. Vidējais KKIF bija 32%. Visbiežākie sirds mazspējas cēloņi bija saistīti ar kardiomiopātiju (63,5%). Pirms dalības pētījumā pacienti visbiežāk tika ārstēti ar AKE inhibitoriem/ARB (93%), beta blokatoriem (70%), aldosterona antagonistiem (70%) un diurētiskiem līdzekļiem (84%).

Manna-Vitnija izredzes (*The Mann-Whitney Odds*) globālā ranga primārajam mērķa kritērijam bija 0,907 (95% TI: 0,72; 1,14), skaitliski par labu sakubitrilam/valsartānam (skatīt 4. tabulu). Sakubitrils/valsartāns un enalapriļs uzrādīja salīdzināmus klīniski nozīmīgus uzlabojumus sekundārajos mērķa kritērijos NYHA/ROSS klasē un PGIS punktu skaita izmaiņās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. 52. nedēļā NYHA/ROSS funkcionālās klases izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija: uzlabojušās par 37,7% un 34,0%; palikušas nemainīgas 50,6% un 56,6%; pasliktinājās 11,7% un 9,4% pacientu attiecīgi lietojot sakubitrilu/valsartānu un enalapriļu. Līdzīgi PGIS rezultātu izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni bija: uzlabojušās par 35,5% un 34,8%; palikušas nemainīgas 48,0% un 47,5%; pasliktinājās 16,5% un 17,7% pacientu attiecīgi lietojot sakubitrilu/valsartānu un enalapriļu. NT-proBNP abās ārstēšanas grupās bija ievērojami samazināts salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. NT-proBNP samazināšanās apjoms ar Entresto bija līdzīgs tam, kas novērots pieaugušajiem sirds mazspējas pacientiem PARADIGM-HF. Tā kā sakubitrils/valsartāns uzlaboja rezultātus un samazināja NT-proBNP PARADIGM-HF gadījumā, NT-proBNP samazināšanās kopā ar simptomātiskiem un funkcionāliem uzlabojumiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli PANORAMA-HF, tika uzskatīta par pamatotu iemeslu, lai secinātu klīnisko ieguvumu pediatriem sirds mazspējas pacientiem. Bija pārāk maz pacientu, kuri jaunāki par 1 gadu, lai novērtētu sakubitrila/valsartāna efektivitāti šajā vecuma grupā.

#### 4. tabula. Ārstēšanas efekts globālā ranga primārajam mērķa kritērijam PANORAMA-HF

	<b>Sakubitrils/valsartāns N=187</b>	<b>Enalapriļs N=188</b>	<b>Ārstēšanas efekts</b>
<b>Globālā ranga primārais mērķa kritērijs</b>	Labvēlīga rezultāta varbūtība (%)*	Labvēlīga rezultāta varbūtība (%)*	Izredzes** (95% TI)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

\* Labvēlīga iznākuma varbūtība vai Manna-Vitnija varbūtība (MWP) konkrētajai terapijai tika novērtēta, pamatojoties uz panākumu procentuālo attiecību, veicot globālā ranga punktu pāru salīdzinājumu starp ar sakubitrilu/valsartānu ārstētiem pacientiem un ar enalapriļu ārstētiem pacientiem (katrs augstāks rezultāts tiek uzskatīts par vienu panākumu, un katrs vienāds rezultāts tiek uzskatīts par pusi no panākuma).

\*\*Manna Vitnija izredzes tika aprēķinātas kā enalapriļa aptuvenā MWP, kas dalīta ar sakubitrila/valsartāna aprēķināto MWP, ar izredzēm <1 par labu sakubitrilam/valsartānam un >1 par labu enalaprilam.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

### Pediatrikā populācija

Sakubitrila/valsartāna farmakokinētika tika novērtēta bērniem ar sirds mazspēju vecumā no 1 mēneša līdz <1 gadam un no 1 gada līdz <18 gadiem, un tika norādīts, ka sakubitrila/valsartāna farmakokinētiskais profils bērniem un pieaugušajiem ir līdzīgs.

### Pieaugušo populācija

#### Uzsūkšanās

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

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

#### Izkliede

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

#### Biotransformācija

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

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

*In vitro* metabolisma pētījumi liecina, ka uz CYP450 balstītas zāļu mijiedarbības potenciāls ir mazs, jo sakubitrila/valsartāna metabolisms, izmantojot CYP450 enzīmus, ir neliels. Sakubitrils/valsartāns neinducē un neinhibē CYP450 enzīmus.

#### Eliminācija

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

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

#### Linearitāte/nelinearitāte

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

#### Īpašas populācijas

##### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem novērota korelācija starp nieru funkciju un LBQ657 sistēmisko iedarbību. LBQ657 iedarbības intensitāte pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{aGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) un smagiem nieru darbības traucējumiem ( $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{aGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) bija 1,4-reizes un 2,2-reizes stiprāka salīdzinājumā ar pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{aGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), lielākā daļa pacientu bija iesaistīti PARADIGM-HF pētījumā. Valsartāna iedarbības intensitāte bija līdzīga pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinājumā ar pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem. Pētījumi ar dializējamiem pacientiem nav veikti, tomēr LBQ657 un valsartāns izteikti saistās ar plazmas proteīniem, tādēļ ir maz ticams, ka šīs vielas būtu efektīvi izvadāmas ar dialīzes palīdzību.

### Aknu darbības traucējumi

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

### Dzimums

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

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

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

### Fertilitāte, reproduktivitāte un attīstība

Sakubitrila/valsartāna lietošana organoģenēzes laikā palielināja žurku embriju un augļu bojāejas gadījumu sastopamību, ja dienas devas bija  $\geq 49$  mg sakubitrila/51 mg valsartāna/kg (vērtējot pēc AUC, šāda deva atbilst  $\leq 0,72$  reizes lielākai par maksimālajām cilvēkam ieteicamajām devām jeb MCID), kā arī palielināja trušu embriju un augļu bojāejas gadījumu sastopamību, ja dienas devas bija  $\geq 4,9$  mg sakubitrila/5,1 mg valsartāna/kg (vērtējot pēc valsartāna un LBQ657 AUC, šāda deva atbilst attiecīgi 2 un 0,03 reizes MCID). Pamatojoties uz mazo augļa hidrocefālijas sastopamību, kas saistīta ar toksisku iedarbību uz mātes organismu un trušiem novērota gadījumos, kad dienas sakubitrila/valsartāna deva bija  $\geq 4,9$  mg sakubitrila/5,1 mg valsartāna/kg, tas ir teratogēns. Truša auglim, lietojot truša mātei ne-toksisku devu (1,46 mg sakubitrila/1,54 mg valsartāna/kg/dienā) tika novērotas kardiovaskulāras patoloģijas (galvenokārt, kardiomegālija). Trušiem, lietojot sakubitrilu/valsartānu devā 4,9 mg sakubitrila/5,1 mg valsartāna/kg/dienā, tika novērots neliels augļa skeleta izmaiņu biežuma pieaugums. Sakubitrila/valsartāna nevēlamā ietekme uz embriju un augli tiek saistīta ar angiotensīna receptorus antagonizējošo aktivitāti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

Rezultāti, kas iegūti ar žurkām veiktos prenatālās un postnatālās attīstības pētījumos, lietojot lielas sakubitrila dienas devas, kas sasniedza pat 750 mg/kg (pamatojoties uz AUC, šādas devas ir 2,2 reizes lielākas par MCID), un līdz 600 mg/kg lielas valsartāna dienas devas (pamatojoties uz AUC, šādas devas ir 0,86 reizes lielākas par MCID), norāda, ka sakubitrila/valsartāna lietošana organoģenēzes, grūsnības un laktācijas periodā var ietekmēt dzīvnieku mazuļu attīstību un dzīvildzi.

## Citi preklīniskajos pētījumos iegūtie dati

### Sakubitrils/valsartāns

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

### Sakubitrils

Jaunām ar sakubitrilu ārstētām žurkām (postnatāli 7. - 70. dienā) bija samazināta kaulu masas attīstība un kaulu pagarināšanās atbilstoši vecumam aptuveni 2 reizes pārsniedzot sakubitrila aktīvā metabolīta LBQ657 AUC iedarbību, pamatojoties uz sakubitrila/valsartāna pediatriko klīnisko devu 3,1 mg/kg divas reizes dienā. Šo atradņu mehānisms jaunām žurkām un līdz ar to ietekme uz pediatriko populāciju nav zināma. Pētījumā pieaugušām žurkām konstatēta tikai minimāla pārejoša inhibējoša ietekme uz kaulu minerālvielu blīvumu, bet ne uz kādu citu parametru saistībā ar kaulu augšanu, kas liecina, ka sakubitrils nozīmīgi neietekmē kaulus pieaugušu pacientu populācijās normālos apstākļos. Tomēr nelielu pārejošu sakubitrila ietekmi agrīnā lūzuma sadzīšanas fāzē pieaugušajiem nevar izslēgt. Klīniskie dati pediatrikiem pacientiem (PANORAMA-HF pētījums) neliecināja, ka sakubitrils/valsartāns ietekmētu ķermeņa masu, garumu, galvas apkārtmēru un lūzumu biežumu. Pētījumā netika mērīts kaulu blīvums. Tomēr ilgtermiņa pediatrikie dati par (kaulu) augšanu un lūzumu biežumu nav pieejami.

### Valsartāns

Jaunām ar valsartānu ārstētām žurkām (postnatāli 7. - 70. dienā) pat tik mazas devas kā 1 mg/kg dienā izraisīja persistējošas, nepārejošas pārmaiņas nierēs, kas bija kanāliņu nefropātija (reizēm vienlaikus ar kanāliņu epitēlija nekrozi) un bļodiņas dilatācija. Šīs pārmaiņas nierēs bija paredzamās pārspīlētās farmakoloģiskās angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru un angiotensīna II 1. tipa blokatoru ietekmes izpausme; šādu iedarbību novēro, ja žurkas ārstē pirmajās 13 dzīves dienās. Šis periods sakrīt ar 36 nedēļu gestācijas vecumu cilvēkam, kas cilvēkam reizēm var paildzināties līdz 44 nedēļām pēc apaugļošanās. Funkcionālā nieru nobriešana ir nepārtraukts process cilvēka pirmajā dzīves gadā. Līdz ar to nevar izslēgt klīnisku nozīmi pediatrikiem pacientiem, kuri jaunāki par 1 gadu, savukārt preklīniskie dati neliecina par apšaubāmu drošumu bērniem, kuri vecāki par 1 gadu.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Granulas kodols

Mikrokristāliska celuloze

Hidroksiopropilceluloze

Magnija stearāts

Kolodiālais bezūdens silīcija dioksīds

Talks



## Apvalks

Bāzisks butilēts metakrilāta kopolimērs  
Talks  
Stearīnskābe  
Nātrija laurilsulfāts

## Kapsulas apvalka sastāvs

### Entresto 6 mg/6 mg granulas attaisāmās kapsulās

Hipromeloze  
Titāna dioksīds (E171)

### Entresto 15 mg/16 mg granulas attaisāmās kapsulās

Hipromeloze  
Titāna dioksīds (E171)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Apdrukāta tinte

Šellaka  
Propilēnglikols  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)  
Amonjaka šķīdums (koncentrēts)  
Kālija hidroksīds

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PA/Al/PVH blisteri

### Entresto 6 mg/6 mg granulas attaisāmās kapsulās

Iepakojumi: 60 kapsulas

### Entresto 15 mg/16 mg granulas attaisāmās kapsulās

Iepakojumi: 60 kapsulas

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### Lietošana pediatriskā populācijā

Pacienti un aprūpētāji jāinformē uzmanīgi atvērt kapsulu(-as), lai izvairītos no kapsulas satura izšļakstīšanās vai izkļiedes gaisā. Ieteicams turēt kapsulu vertikāli ar krāsaino vāciņu uz augšu un noņemt vāciņu no kapsulas korpusa.

Kapsulas saturs ir jāizkaisa uz 1 līdz 2 tējkarotēm mīksta ēdiena nelielā traukā.

Ēdiens, kas satur granulas, ir jāizlieto nekavējoties.

Tukšie kapsulu apvalki nekavējoties jāiznīcina.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

Entresto 6 mg/6 mg granulas attaisāmās kapsulās

EU/1/15/1058/023

Entresto 15 mg/16 mg granulas attaisāmās kapsulās

EU/1/15/1058/024

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2015. gada 19. novembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 25. jūnijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

## **II PIELIKUMS**

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

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

### Apvalkotās tabletes

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovēnija

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Vācija

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

### Granulas attaisāmās kapsulās

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovēnija

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Vācija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

### **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

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

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ATSEVIŠKĀ IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entresto 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes  
*sacubitrilum/valsartanum*

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

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

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

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

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP



**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1058/001	28 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1058/008	14 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1058/009	20 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1058/010	56 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1058/018	196 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

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

Entresto 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes, saīsinājums piemērojams, ja nepieciešams tehnisku iemeslu dēļ

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entresto 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes  
*sacubitrilum/valsartanum*

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

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

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

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

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1058/017      196 apvalkotās tabletes (7 iepakojumi pa 28)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Entresto 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes, saīsinājums piemērojams, ja nepieciešams tehnisku iemeslu dēļ

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA STARPIEPAKOJUMS (BEZ BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entresto 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes  
*sacubitrilum/valsartanum*

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

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

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

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

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1058/017      196 apvalkotās tabletes (7 iepakojumi pa 28)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Entresto 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes, saīsinājums piemērojams, ja nepieciešams tehnisku iemeslu dēļ

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entresto 24 mg/26 mg tabletes  
*sacubitrilum/valsartanum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ATSEVIŠKĀ IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entresto 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes  
*sacubitrilum/valsartanum*

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

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

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes  
20 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes  
168 apvalkotās tabletes  
196 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1058/002	28 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1058/003	56 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1058/011	14 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1058/012	20 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1058/019	168 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1058/020	196 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

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

Entresto 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes, saīsinājums piemērojams, ja nepieciešams tehnisku iemeslu dēļ

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.



**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entresto 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes  
*sacubitrilum/valsartanum*

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

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

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

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

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

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1058/004	168 apvalkotās tabletes (3 iepakojumi pa 56)
EU/1/15/1058/013	196 apvalkotās tabletes (7 iepakojumi pa 28)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Entresto 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes, saīsinājums piemērojams, ja nepieciešams tehnisku iemeslu dēļ

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA STARPIEPAKOJUMS (BEZ BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entresto 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes  
*sacubitrilum/valsartanum*

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

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

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

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

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1058/004	168 apvalkotās tabletes (3 iepakojumi pa 56)
EU/1/15/1058/013	196 apvalkotās tabletes (7 iepakojumi pa 28)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Entresto 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes, saīsinājums piemērojams, ja nepieciešams tehnisku iemeslu dēļ

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entresto 49 mg/51 mg tabletes  
*sacubitrilum/valsartanum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ATSEVIŠKĀ IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entresto 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes  
*sacubitrilum/valsartanum*

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

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

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes  
20 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes  
168 apvalkotās tabletes  
196 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1058/005	28 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1058/006	56 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1058/014	14 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1058/015	20 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1058/021	168 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1058/022	196 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

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

Entresto 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes, saīsinājums piemērojams, ja nepieciešams tehnisku iemeslu dēļ

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.



**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entresto 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes  
*sacubitrilum/valsartanum*

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

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

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

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

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

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1058/007	168 apvalkotās tabletes (3 iepakojumi pa 56)
EU/1/15/1058/016	196 apvalkotās tabletes (7 iepakojumi pa 28)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Entresto 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes, saīsinājums piemērojams, ja nepieciešams tehnisku iemeslu dēļ

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA STARPIEPAKOJUMS (BEZ BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entresto 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes  
*sacubitrilum/valsartanum*

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

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

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

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

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1058/007	168 apvalkotās tabletes (3 iepakojumi pa 56)
EU/1/15/1058/016	196 apvalkotās tablete (7 iepakojumi pa 28)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Entresto 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes, saīsinājums piemērojams, ja nepieciešams tehnisku iemeslu dēļ

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entresto 97 mg/103 mg tabletes  
*sacubitrilum/valsartanum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ATSEVIŠKĀ IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entresto 6 mg/6 mg granulas attaisāmās kapsulās  
*sacubitrilum/valsartanum*

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

Katra kapsula satur 4 granulas, kas ir ekvivalentas 6,1 mg sakubitriļa un 6,4 mg valsartāna (sakubitriļa un valsartāna nātrija sāls kompleksa formā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Granulas attaisāmās kapsulās

60 kapsulas, katra satur 4 granulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Atveriet kapsulu un izkaisiet uz ēdiena.

Nenorijiet kapsulas.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1058/023                      60 kapsulas, katra satur 4 granulas

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Entresto 6 mg/6 mg granulas

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entresto 6 mg/6 mg granulas kapsulās  
*sacubitrilum/valsartanum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Kapsulas aizliegts norīt.

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ATSEVIŠKĀ IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entresto 15 mg/16 mg granulas attaisāmās kapsulās  
*sacubitrilum/valsartanum*

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

Katra kapsula satur 10 granulas, kas ir ekvivalentas 15,18 mg sakubitrila un 16,07 mg valsartāna (sakubitrila un valsartāna nātrija sāls kompleksa formā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Granulas attaisāmās kapsulās

60 kapsulas, katra satur 10 granulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Atveriet kapsulu un izkaisiet granulas uz ēdiena.  
Nenorijiet kapsulas.  
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1058/024                      60 kapsulas, katra satur 10 granulas

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Entresto 15 mg/16 mg granulas

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entresto 15 mg/16 mg granulas kapsulās  
*sacubitrilum/valsartanum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Kapsulas aizliegts norīt.

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

**Entresto 24 mg/26 mg apvalkotās tabletes**

**Entresto 49 mg/51 mg apvalkotās tabletes**

**Entresto 97 mg/103 mg apvalkotās tabletes**

*Sacubitrilum/valsartanum*

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

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

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

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

### **1. Kas ir Entresto un kādam nolūkam to lieto**

Entresto ir zāles sirdij, kas satur angiotensīna receptoru neprilizīna inhibitoru. Tajā ir divas aktīvās vielas – sakubitrils un valsartāns.

Entresto tiek lietots, lai pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem (vienu gadu veciem un vecākiem) ārstētu ilgstošu sirds mazspēju.

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

## 2. Kas Jums jāzina pirms Entresto lietošanas

### Nelietojiet Entresto šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret sakubitrilu, valsartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja lietojat cita veida zāles, kas tiek sauktas par angiotensīnu konvertējošā enzīma jeb ACE inhibitoriem, piemēram, enalaprilu, lisinoprilu vai ramiprilu, ko lieto augsta asinsspiediena vai sirds mazspējas ārstēšanai. Ja esat lietojis ACE inhibitoru, nogaidiet 36 stundas pēc pēdējās devas lietošanas, pirms sākt lietot Entresto (skatīt “Citas zāles un Entresto”);
- ja Jums ACE inhibitoru vai angiotensīna receptoru blokatoru (ARB) (piemēram, valsartāna, telmisartāna vai irbesartāna) lietošanas laikā ir bijusi reakcija, kas tiek saukta par angioedēmu (pēkšņš zemādas pietūkums tādās vietās kā seja, kakls, rokas un kājas, kas var būt dzīvībai bīstami, ja rīkles pietūkums bloķē elpceļus);
- ja Jums ir bijusi angioedēma, kas ir iedzimta vai kuras iemesls nav zināms (idiopātiska);
- ja Jums ir diabēts vai nieru darbības traucējumi, vai tiek ārstēts ar asinsspiedienu pazeminošām zālēm, kas satur aliskirēnu (skatīt “Citas zāles un Entresto”);
- ja Jums ir smaga aknu slimība;
- ja Jums ir grūtniecība, kas ilgst vairāk nekā 3 mēnešus (skatīt “Grūtniecība un barošana ar krūti”).

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

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Entresto lietošanas vai tās laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu

- ja tiek ārstēts ar angiotensīna receptoru blokatoru jeb ARB vai aliskirēnu (skatīt “Nelietojiet Entresto šādos gadījumos”);
- ja Jums kādreiz ir bijusi angioedēma (skatīt “Nelietojiet Entresto šādos gadījumos” un 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”);
- ja Jums ir zems asinsspiediens, ja lietojat jebkuras asinsspiedienu pazeminošas zāles, piemēram, zāles, kas veicina urīna veidošanos (diurētisku līdzekli), vai ja Jums ir vemšana vai caureja, īpaši gadījumā, ja esat 65 gadus vecs un vecāks, vai ja Jums ir nieru slimība un zems asinsspiediens;
- ja Jums ir nieru slimība;
- ja ciešat no organisma atūdeņošanās;
- ja Jums ir sašaurinātas nieru artērijas;
- ja Jums ir aknu slimība;
- ja Jums ir halucinācijas, paranoja vai izmaiņas miega režīmā, lietojot Entresto;
- ja Jums ir hiperkalēmija (augsts kalija līmenis asinīs);
- ja Jums ir sirds mazspēja, kas klasificēta kā NYHA IV klase (nespēja veikt nekādas fiziskas aktivitātes bez diskomforta un var būt simptomi pat atpūšoties).

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

Entresto lietošanas laikā Jūsu ārsts var veikt regulāru kālija un nātrijs daudzuma noteikšanu Jūsu asinīs. Turklāt ārsts var pārbaudīt Jūsu asinsspiedienu ārstēšanas sākumā un tad, kad tiek palielinātas devas.

### Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 1 gadu vecumam, jo šajā vecuma grupā tās nav pētītas. Vienu gadu veciem un vecākiem bērniem ar ķermeņa masu mazāku par 40 kg šīs zāles nozīmēs granulu veidā (tablešu vietā).

## **Citas zāles un Entresto**

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

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

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

## **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece (vai Jums varētu būt iestājusies grūtniecība), pastāstiet par to savam ārstam. Parasti Jūsu ārsts Jums ieteiks pārtraukt šo zāļu lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks Entresto vietā lietot citas zāles.

Šīs zāles nav ieteicams lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot, ja grūtniecība ilgst vairāk nekā 3 mēnešus, jo lietošana pēc grūtniecības trešā mēneša var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam.

### Barošana ar krūti

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

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

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

## **Entresto satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 97 mg/103 mg devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.



### 3. Kā lietot Entresto

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

#### Pieaugušie

Parasti Jūs sāksiet lietot pa 24 mg/26 mg vai 49 mg/51 mg tabletei divas reizes dienā (vienu tableti no rīta un otru vakarā). Ārsts precīzi noteiks Jums nepieciešamo sākumdevu, ņemot vērā Jūsu agrāk lietotās zāles un asinsspiedienu. Vēlāk ārsts, ņemot vērā Jūsu reakciju uz ārstēšanu, ik pēc 2-4 nedēļām pielāgos zāļu devu, līdz tiks piemeklēta Jums vispiemērotākā deva.

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

#### Bērni un pusaudži (vienu gadu veci un vecāki)

Jūsu (vai Jūsu bērna) ārsts noteiks sākuma devu, pamatojoties uz ķermeņa masu un citiem faktoriem, tostarp iepriekš lietotajām zālēm. Ārsts pielāgos devu ik pēc 2-4 nedēļām, līdz tiks atrasta labākā deva.

Entresto jālieto divas reizes dienā (viena tablete no rīta un viena tablete vakarā).

Entresto apvalkotās tabletes nav paredzētas lietošanai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg.

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

Tabletes jānorij, uzdzerot glāzi ūdens. Entresto varat lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi. Tabletes dalīt vai smalcināt nav ieteicams.

#### **Ja esat lietojis Entresto vairāk nekā noteikts**

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

#### **Ja esat aizmirsis lietot Entresto**

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

#### **Ja pārtraucat lietot Entresto**

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

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

#### 4. Iespējamās blakusparādības

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

##### Dažas blakusparādības var būt nopietnas.

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

##### Citas iespējamās blakusparādības

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

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

- zems asinsspiediens, kas var izraisīt reiboņa un pirmsģīboņa sajūtas simptomus (hipotensija);
- asins analīzēs redzams augsts kālija līmenis asinīs (hiperkalēmija);
- pavājināta nieru darbība (nieru darbības traucējumi).

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

- klepus;
- reibonis;
- caureja;
- asins analīzēs redzams pazemināts sarkano asinsķermenīšu līmenis (anēmija);
- nogurums (nespēks);
- (akūta) nieru nespēja pareizi darboties (nieru mazspēja);
- asins analīzēs redzams zems kālija līmenis asinīs (hipokalēmija);
- galvassāpes;
- ģībonis (sinkope);
- vājums (astēnija);
- slikta dūša;
- zems asinsspiediens (reibonis, dezorientācija) pēc piecelšanās kājās no sēdus vai guļus stāvokļa;
- gastrīts (kuņģa sāpes, slikta dūša);
- griešanās sajūta (vertigo);
- asins analīzēs redzams zems glikozes līmenis asinīs (hipoglikēmija).

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

- alerģiska reakcija ar izsitumiem un niezi (paaugstināta jutība);
- reibonis pēc piecelšanās kājās no sēdus vai guļus stāvokļa (reibonis, mainot pozū);
- asins analīzēs redzams zems nātrija līmenis asinīs (hiponatrēmija).

##### Reti (var rasties ne vairāk kā vienam no 1 000 cilvēkiem)

- neesošu lietu redzēšana, dzirdēšana vai jušana (halucinācijas);
- izmaiņas miega režīmā (miega traucējumi).

##### Ļoti reti (var rasties ne vairāk kā vienam no 10 000 cilvēkiem)

- paranoja.

##### Ziņošana par blakusparādībām

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

## 5. Kā uzglabāt Entresto

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts vai ar redzamām atvēršanas pazīmēm.

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

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Entresto satur

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

### Entresto ārējais izskats un iepakojums

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

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

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

Šīs tabletes ir pieejamas iepakojumos pa 14, 20, 28, 56, 168 vai 196 tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 7 kastītes pa 28 tabletēm katrā kastītē. 49 mg/51 mg un 97 mg/103 mg tabletes ir pieejamas arī vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 3 kastītes pa 56 tabletēm katrā kastītē).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovēnija

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Vācija

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

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

**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**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**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**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta****Citi informācijas avoti**

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

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Entresto 6 mg/6 mg granulas attaisāmās kapsulās Entresto 15 mg/16 mg granulas attaisāmās kapsulās *Sacubitrilum/valsartanum*

**Pirms zāļu lietošanas (Jums vai Jūsu bērnam) uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur svarīgu informāciju.**

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

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Entresto un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums (vai Jūsu bērnam) jāzina pirms Entresto lietošanas
3. Kā lietot Entresto
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Entresto
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Entresto un kādam nolūkam to lieto**

Entresto ir zāles sirdij, kas satur angiotensīna receptoru neprilizīna inhibitoru. Tajā ir divas aktīvās vielas – sakubitrils un valsartāns.

Entresto tiek lietots, lai bērniem un pusaudžiem (vienu gadu veciem un vecākiem) ārstētu ilgstošu sirds mazspēju.

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

## 2. Kas Jums (vai Jūsu bērnam) jāzina pirms Entresto lietošanas

### Nelietojiet Entresto šādos gadījumos

- ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir alerģija pret sakubitrilu, valsartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs (vai Jūsu bērns) lietojat cita veida zāles, kas tiek sauktas par angiotensīnu konvertējošā enzīma jeb ACE inhibitoriem, piemēram, enalaprilu, lisinoprilu vai ramiprilu, ko lieto augsta asinsspiediena vai sirds mazspējas ārstēšanai. Ja esat lietojis ACE inhibitoru, nogaidiet 36 stundas pēc pēdējās devas lietošanas, pirms sākt lietot Entresto (skatīt "Citas zāles un Entresto");
- ja Jums (vai Jūsu bērnam) ACE inhibitoru vai angiotensīna receptoru blokatoru (ARB) (piemēram, valsartāna, telmisartāna vai irbesartāna) lietošanas laikā ir bijusi reakcija, kas tiek saukta par angioedēmu (pēkšņš zemādas pietūkums tādās vietās kā seja, kakls, rokas un kājas, kas var būt dzīvībai bīstami, ja rīkles pietūkums bloķē elpceļus);
- ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir bijusi angioedēma, kas ir iedzimta vai kuras iemesls nav zināms (idiopātiska);
- ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir diabēts vai nieru darbības traucējumi, vai tiek ārstēts ar asinsspiedienu pazeminošām zālēm, kas satur aliskirēnu (skatīt "Citas zāles un Entresto");
- ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir smaga aknu slimība;
- ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir grūtniecība, kas ilgst vairāk nekā 3 mēnešus (skatīt "Grūtniecība un barošana ar krūti").

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

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Entresto lietošanas vai tās laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu

- ja Jūs (vai Jūsu bērns) tiek ārstēts ar angiotensīna receptoru blokatoru jeb ARB vai aliskirēnu (skatīt "Nelietojiet Entresto šādos gadījumos");
- ja Jums (vai Jūsu bērnam) kādreiz ir bijusi angioedēma (skatīt "Nelietojiet Entresto šādos gadījumos" un 4. punktu "Iespējamās blakusparādības");
- ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir zems asinsspiediens, ja lietojat jebkuras asinsspiedienu pazeminošas zāles, piemēram, zāles, kas veicina urīna veidošanos (diurētisku līdzekli), vai ja Jums ir vemšana vai caureja, īpaši gadījumā, ja esat 65 gadus vecs un vecāks, vai ja Jums ir nieru slimība un zems asinsspiediens;
- ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir nieru slimība;
- ja Jūs (vai Jūsu bērns) ciešat no organisma atūdeņošanās;
- ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir sašaurinātas nieru artērijas;
- ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir aknu slimība;
- ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir halucinācijas, paranoja vai izmaiņas miega režīmā, lietojot Entresto;
- ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir hiperkalēmija (augsts kalija līmenis asinīs);
- ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir sirds mazspēja, kas klasificēta kā NYHA IV klase (nespēja veikt nekādas fiziskas aktivitātes bez diskomforta un var būt simptomi pat atpūšoties).

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

Entresto lietošanas laikā Jūsu ārsts var veikt regulāru kālija un nātrija daudzuma noteikšanu Jūsu asinīs. Turklāt ārsts var pārbaudīt Jūsu asinsspiedienu ārstēšanas sākumā un tad, kad tiek palielinātas devas.

### Bērni (jaunāki par vienu gadu)

Nav ieteicams lietot bērniem, kas jaunāki par vienu gadu. Pieredze par lietošanu bērniem šajā vecuma grupā ir ierobežota. Bērniem ar ķermeņa masu lielāku kā 40 kg ir pieejamas Entresto apvalkotās tabletes.

### **Citas zāles un Entresto**

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

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

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

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

#### Grūtniecība

Ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir iestājusies grūtniecība (vai Jums vai Jūsu bērnam varētu būt iestājusies grūtniecība), pastāstiet par to savam ārstam. Parasti Jūsu ārsts Jums ieteiks pārtraukt šo zāļu lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks Entresto vietā lietot citas zāles.

Šīs zāles nav ieteicams lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot, ja grūtniecība ilgst vairāk nekā 3 mēnešus, jo lietošana pēc grūtniecības trešā mēneša var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam.

#### Barošana ar krūti

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



### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pirms vadāt transportlīdzekli, lietojat darbarīkus vai apkalpojat mehānismus, vai veicat modrību prasošas darbības, pārlicinieties, ka zināt, kā Entresto Jūs ietekmē. Ja pēc šo zāļu lietošanas jūtat reiboni vai stipru nogurumu, nevadiet transportlīdzekli, nebrauciet ar velosipēdu un neizmantojiet nekādus instrumentus vai iekārtas.

### **Entresto satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 97 mg/103 mg devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Entresto**

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

Jūsu (vai Jūsu bērna) ārsts noteiks sākuma devu, pamatojoties uz ķermeņa masu un citiem faktoriem, tostarp iepriekš lietotajām zālēm. Ārsts pielāgos devu ik pēc 2-4 nedēļām, līdz tiks atrasta labākā deva.

Entresto jālieto divas reizes dienā (vienu reizi no rīta un vienu reizi vakarā).

Skatiet lietošanas pamācībā, kā sagatavot un lietot Entresto granulas.

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

### **Ja esat lietojis Entresto vairāk nekā noteikts**

Ja Jūs (vai Jūsu bērns) nejauši esat lietojis pārāk daudz Entresto granulu vai ja Jūsu granulas ir lietojis kāds cits, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir izteikts reibonis un/vai ģīboņi, pēc iespējas drīzāk informējiet par to savu ārstu un apgulieties.

### **Ja Jūs (vai Jūsu bērns) esat aizmirsis lietot Entresto**

Ieteicams savas zāles katru dienu lietot vienā un tajā pašā laikā. Tomēr tad, ja Jūs (vai Jūsu bērns) esat aizmirsis lietot devu, Jums vienkārši parastajā laikā jālieto nākamā deva. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### **Ja Jūs (vai Jūsu bērns) pārtraucat lietot Entresto**

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

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

#### 4. Iespējamās blakusparādības

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

##### Dažas blakusparādības var būt nopietnas.

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

##### Citas iespējamās blakusparādības

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

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

- zems asinsspiediens, kas var izraisīt reiboņa un pirmsģīboņa sajūtas simptomus (hipotensija);
- asins analīzēs redzams augsts kālija līmenis asinīs (hiperkalēmija);
- pavājināta nieru darbība (nieru darbības traucējumi).

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

- klepus;
- reibonis;
- caureja;
- asins analīzēs redzams pazemināts sarkano asinsķermenīšu līmenis (anēmija);
- nogurums (nespēks);
- (akūta) nieru nespēja pareizi darboties (nieru mazspēja);
- asins analīzēs redzams zems kālija līmenis asinīs (hipokalēmija);
- galvassāpes;
- ģībonis (sinkope);
- vājums (astēnija);
- slikta dūša;
- zems asinsspiediens (reibonis, dezorientācija) pēc piecelšanās kājās no sēdus vai guļus stāvokļa;
- gastrīts (kuņģa sāpes, slikta dūša);
- griešanās sajūta (vertigo);
- asins analīzēs redzams zems glikozes līmenis asinīs (hipoglikēmija).

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

- alerģiska reakcija ar izsitumiem un niezi (paaugstināta jutība);
- reibonis pēc piecelšanās kājās no sēdus vai guļus stāvokļa (reibonis, mainot pozū);
- asins analīzēs redzams zems nātrija līmenis asinīs (hiponatrēmija).

##### Reti (var rasties ne vairāk kā vienam no 1 000 cilvēkiem)

- neesošu lietu redzēšana, dzirdēšana vai jušana (halucinācijas);
- izmaiņas miega režīmā (miega traucējumi).

##### Ļoti reti (var rasties ne vairāk kā vienam no 10 000 cilvēkiem)

- paranoja.

##### Ziņošana par blakusparādībām

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

## 5. Kā uzglabāt Entresto

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts vai ar redzamām atvēršanas pazīmēm.

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

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Entresto satur

- Aktīvās vielas ir sakubitrils un valsartāns.
  - Katrā Entresto 6 mg/6 mg granulas attaisāmā kapsulā (granulas kapsulā) ir četras granulas, kas ir ekvivalentas 6,1 mg sakubitrila un 6,4 mg valsartāna (kā sakubitrila un valsartāna nātrija sāls komplekss).
  - Katrā Entresto 15 mg/16 mg granulas attaisāmā kapsulā (granulas kapsulā) ir desmit granulas, kas ir ekvivalentas 15,18 mg sakubitrila un 16,07 mg valsartāna (kā sakubitrila un valsartāna nātrija sāls komplekss).
- Citas granulu sastāvdaļas ir mikrokristāliska celuloze, hidroksipropilceluloze, magnija stearāts, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds un talku.
- Apvalks satur bāzisku butilētu metakrilāta kopolimēru, talku, stearīnskābi un nātrija laurilsulfātu (skatīt 2. punktā “Entresto satur nātriju”).
- Kapsulu apvalks satur hipromelozi, titāna dioksīdu (E171), dzelteno dzelzs oksīdu (E172) (tikai Entresto 15 mg/16 mg) un apdrukas tinti.
  - Apdrukas tinte satur šellaku, propilēnglikolu, sarkano dzelzs oksīdu (E172), amonjaka šķīdumu (koncentrētu) un kālija hidroksīdu.

### Entresto ārējais izskats un iepakojums

Entresto 6 mg/6 mg granulas ir baltas līdz viegli dzeltenas krāsas un apaļas, abpusēji izliektas formas un aptuveni 2 mm diametrā, un tās ir pieejamas cietā kapsulā. Kapsula sastāv no balta vāciņa ar sarkanu marķējumu “04” un caurspīdīga korpusa ar sarkanu marķējumu “NVR”. Gan uz korpusa, gan uz vāciņa ir uzdrukāta bulta.

Entresto 15 mg/16 mg granulas ir baltas līdz viegli dzeltenas krāsas un apaļas, abpusēji izliektas formas un aptuveni 2 mm diametrā, un tās ir pieejamas cietā kapsulā. Kapsula sastāv no dzeltena vāciņa ar sarkanu marķējumu “10” un caurspīdīga korpusa ar sarkanu marķējumu “NVR”. Gan uz korpusa, gan uz vāciņa ir uzdrukāta bulta.

Entresto 6 mg/6 mg granulas attaisāmās kapsulās un Entresto 15 mg/16 mg granulas attaisāmās kapsulās ir pieejamas iepakojumos pa 60 kapsulām.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

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

**Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC**

Verovskova Ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovēnija

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Vācija

**Novartis Farmaceutica S.A.**

Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spānija

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

**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 Lietuvios 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**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**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**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta****Citi informācijas avoti**

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

## Norādījumi Entresto 6 mg/6 mg granulu attaisāmajās kapsulās un Entresto 15 mg/16 mg granulu attaisāmajās kapsulās lietošanai

Lai nodrošinātu, ka Entresto granulas lietojat pareizi savam bērnam, ir svarīgi ievērot šos norādījumus. Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums parādīs, kā to izdarīt. Jautājiet kādam no viņiem, ja Jums ir kādi jautājumi.

Entresto granulas ir kapsulās, un tās ir pieejamas divos stiprumos: 6 mg/6 mg granulās un 15 mg/16 mg granulās. Kapsulas ir iepakotas blisterī. Atkarībā no Jūsu bērnam nepieciešamās devas Jūs varat saņemt vienu vai abus stiprumus.

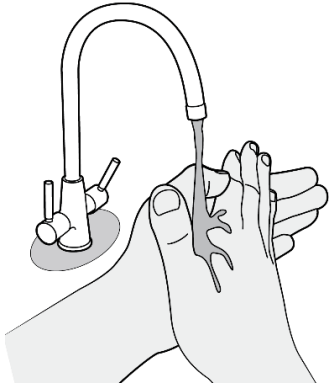
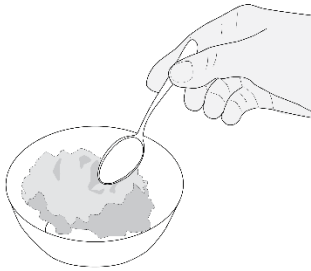
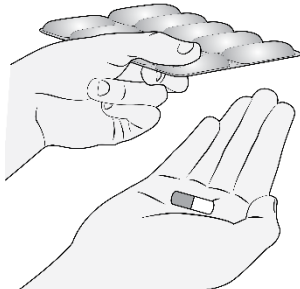
Jūs varat redzēt atšķirību starp abiem stiprumiem pēc kapsulas vāciņa krāsas un uzdrukas uz tā.

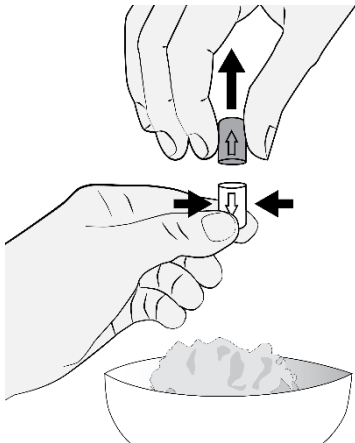
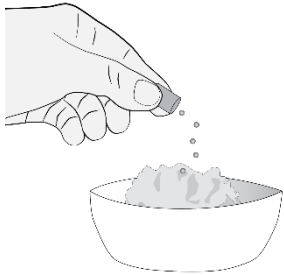

- Kapsulai, kas satur 6 mg/6 mg granulas ir balts vāciņš ar uzdrukātu numuru 04.
- Kapsulai, kas satur 15 mg/16 mg granulas ir dzeltens vāciņš ar uzdrukātu numuru 10.

**Kapsulas, kas satur Entresto granulas, pirms lietošanas jāatver.**

**NENORIJIET visu kapsulu. NENORIJIET tukšos kapsulas apvalkus.**

**Ja lietojat abu stiprumu Entresto granulas, pārlicinieties, ka esat lietojis pareizo katra stipruma kapsulu skaitu, kā norādījis ārsts, farmaceits vai medmāsa.**

1. solis	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nomazgājiet un nosusiniet rokas</li></ul>	
2. solis	<ul style="list-style-type: none"><li>• Novietojiet tālāk norādītos priekšmetus uz tīras plakanas virsmas:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Neliela bļoda, krūzīte vai karote ar nelielu daudzumu mīksta ēdiena, kas bērnam patīk.</li><li>○ Blistera kartīte(-es) ar kapsulām, kas satur Entresto granulas.</li></ul></li><li>• Pārbaudiet, vai jums ir pareizais Entresto granulu stiprums(-i).</li></ul>	
3. solis	<ul style="list-style-type: none"><li>• Spiediet blisteri, lai izņemtu kapsulu(-as).</li></ul>	

<p>4. solis</p>	<p>Lai atvērtu kapsulu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Turiet kapsulu vertikāli (ar krāsaino vāciņu uz augšu), lai granulas atrastos kapsulas apakšā.</li> <li>• Turiet kapsulu virs mīksta ēdiena.</li> <li>• Viegli saspiediet kapsulas vidusdaļu un nedaudz pavelciet, lai atdalītu abus kapsulas galus. Uzmanieties, lai saturs neizbirtu.</li> </ul>	
<p>5. solis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Izberiet visas granulas no kapsulas uz mīksta ēdiena.</li> <li>• Pārliecinieties, ka visas granulas ir izbērtas.</li> </ul> <p>Atkārtojiet 4. un 5 soli, ja Jums nepieciešama vairāk nekā viena kapsula, lai iegūtu nozīmēto devu.</p>	
<p>6. solis</p>	<p>Nekavējoties bērnam iebarojiet ēdienu ar granulām, pārliecinoties, ka bērns to visu apēd.</p> <p>Pārliecinieties, ka bērns nekošļā granulas, lai izvairītos no garšas izmaiņām.</p>	
<p>6. solis</p>	<p>Izmetiet tukšos kapsulas apvalkus.</p>	