

**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

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

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

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 citu angiotensīna II receptoru blokatoru (ARB) vietā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pieredze par lietošanu pacientiem, kuri nelieto AKE inhibitorus vai ARB vai lieto šīs zāles mazās devās, ir ierobežota, tāpēc šiem pacientiem ieteicamā Entresto sākumdeva ir 24 mg/26 mg divas reizes dienā un lēna devu titrēšana (dubultojot ik pēc 3-4 nedēļām) (skatīt 5.1. apakšpunktu „Pētījums TITRATION”).

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

Entresto nedrīkst lietot vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem vai 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. Tabletes dalīt vai smalcināt nav ieteicams.

#### Īpašas populācijas

##### *Gados vecāku pacientu populācija*

Gados vecākam pacientam devai jāatbilst nieru darbības līmenim.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGFĀ) 60–90 ml/min/1,73 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 sākumdeva 24 mg/ 26 mg divas reizes dienā. Tā kā klīniskā pieredze par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ir ļoti ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu), Entresto jālieto piesardzīgi, un ieteicamā sākumdeva ir 24 mg/26 mg divas reizes dienā. 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 ASAT/ ALAT rādītājiem, kas vairāk nekā divas reizes pārsniedz augšējo normas robežu, ir ierobežota. Šiem pacientiem Entresto jālieto piesardzīgi un ieteicamā sākumdeva ir 24 mg/26 mg divas reizes dienā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Entresto ir kontrindicēts pacientiem, kam ir smagi aknu darbības traucējumi, biliāra ciroze vai holestāze (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### *Pediātriskā populācija*

Entresto drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

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

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Lietošana vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). 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 grūtniecība trimestris (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

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

- Palielinātā angioedēmas riska dēļ 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. Pacienti ar SAS  $< 100$  mmHg netika pētīti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos ar sakubitrilu/valsartānu ārstētajiem 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, jānovērs sāļu un/vai šķidruma deficīts, tomēr, pirms veikt šādas korektīvas darbības, to sniegtais ieguvums rūpīgi jāsalīdzina ar tilpuma pārslodzes radīto risku.

## Nieru darbības traucējumi

Sirds mazspējas slimnieku izmeklējumos vienmēr iekļauta nieru darbības novērtēšana. Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir lielāks hipotensijas risks (skatīt 4.2. apakšpunktu). Klīniskā pieredze par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ( $aGF\bar{A} < 30$  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. 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/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 NYHA 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.

### **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  $C_{max}$ , 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 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 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  $C_{max}$  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 zāļu-zāļu 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 zāļu 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 ACE 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, oligohidramniozi, 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 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 ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ) un ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

## 1. 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
<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-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
<b>Psihiskie traucējumi</b>	Halucinācijas**	Reti
	Miega traucējumi	Reti
	Paranoja	Ļoti reti

\* 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.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

## **4.9. Pārdozēšana**

Dati par pārdozēšanu cilvēkam ir ierobežoti. Ar veseliem brīvprātīgajiem ir pētīta vienreizēju 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<sub>1</sub>) 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 guanilcīklāzes 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 aktivizēšanos, 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 neprilizīna 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 AT1 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. BNP nav piemērots biomarkķieris 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 biomarkķieris.

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 veseliem 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. Šis 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. Nejausinātās 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 ≤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 2. 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 (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 enalaprilu (skatīt 2. tabulu).

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

	Sakubitrils/ valsartāns n=4 187 <sup>#</sup> n (%)	Enalapriļs n=4 212 <sup>#</sup> n (%)	Riska attiecība (95% TI)	Relatīvā riska 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

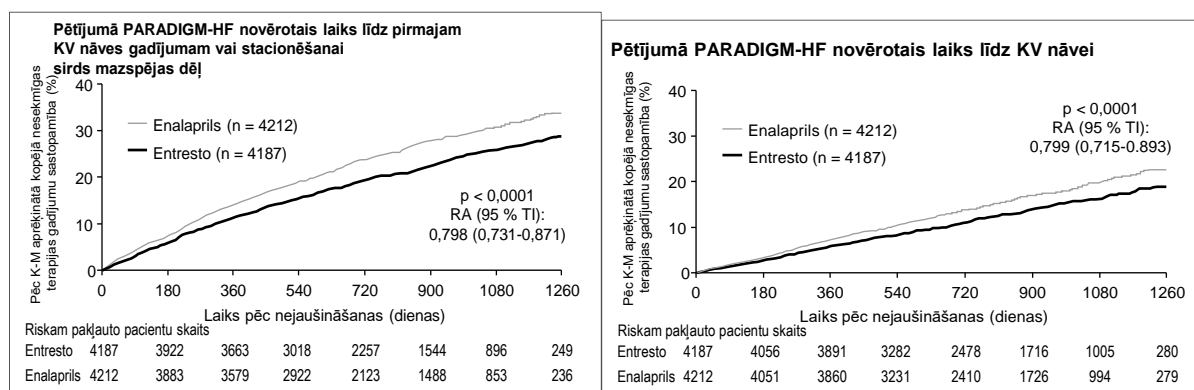
\* Primārais mērķa kritērijs bija definēts kā laiks līdz pirmajam KV nāves vai hospitalizācijas gadījumam SM dēļ.

\*\* 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 izviedes 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 sakubitriļa/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 enalaprila dienā, sasniegt 200 mg lielu sakubitriļa/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 sakubitriļa/valsartāna mērķa devu jeb 200 mg divas reizes dienā, un 12 nedēļu laikā šī deva netika nedz pakāpeniski samazināta, nedz pārtraukta lietot.

### Pediatriskā populācija

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

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

### Uzsūkšanās

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

Pēc sakubitriļa/valsartāna lietošanas divas reizes dienā sakubitriļa, LBQ657 un valsartāna koncentrācijas līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts triju dienu laikā. Koncentrācijas līdzsvara stāvoklī sakubitriļš un valsartāns organismā nozīmīgi neuzkrājas, bet LBQ657 uzkrāšanās koeficients ir 1,6. Lietošanai kopā ar uzturu nav nozīmīgas ietekmes uz sakubitriļa, LBQ657 un valsartāna sistēmiskās iedarbības intensitāti. Sakubitriļu/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 MSS, 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 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

### *Gados vecāki pacienti*

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

### *Nieru darbības traucējumi*

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

### *Aknu darbības traucējumi*

Salīdzinājumā ar atbilstošiem veselīgiem brīvprātīgajiem pacientiem ar viegliem līdz 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 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. Pētījumā pieaugušām žurkām konstatēta tikai minimāla pārejoša inhibējoša ietekme uz kaulu minerālvielu blīvumu, bet ne uz kādu citu parametru saistībā ar kaulu augšanu, kas liecina, ka sakubitrils nozīmīgi neietekmē kaulus pieaugušu pacientu populācijās normālos apstākļos. Tomēr nelielu pārejošu sakubitrila ietekmi agrīnā lūzuma sadzīšanas fāzē pieaugušajiem nevar izslēgt.

### *Valstartāns*

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

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

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

#### Apvalks

##### 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. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REGISTRĀCIJAS 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 REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS 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

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

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

**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

**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

**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

**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

**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

**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

**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

**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 sakubitila un 102,8 mg valsartāna (sakubitila un valsartāna nātrija sāls kompleksa formā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

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

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

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

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

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

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

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

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

EU/1/15/1058/007	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

**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**

## **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**  
Sakubitrils/valsartāns (*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, kas satur angiotensīna receptoru neprilizīna inhibitoru. Tajā ir divas aktīvās vielas – sakubitrils un valsartāns.

Entresto tiek lietots, lai pieaugušajiem ārstētu ilgstošu sirds mazspēju.

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

## 2. Kas Jums jāzina pirms 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. ACE inhibitori tiek lietoti augsta asinsspiediena vai sirds mazspējas ārstēšanai. Ja esat lietojis ACE inhibitoru, nogaidiet 36 stundas pēc pēdējās devas lietošanas, pirms sākt lietot Entresto (skatīt "Citas zāles un Entresto");
- ja Jums vai kādam no Jūsu ģimenes locekļiem ACE inhibitora vai angiotensīna receptoru blokatora (ARB), piemēram, valsartāna, telmisartāna vai irbesartāna, lietošanas laikā ir bijusi reakcija, kas tiek saukta par angioedēmu (sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles tūska un apgrūtināta elpošana);
- ja Jums ir diabēts vai nieru darbības traucējumi, vai tiek ārstēts ar asinsspiedienu pazeminošām zālēm, kas satur aliskirēnu (skatīt "Citas zāles un Entresto");
- ja Jums ir smaga aknu slimība;
- ja Jums ir grūtniecība, kas ilgst vairāk nekā 3 mēnešus (ieteicams izvairīties no šo zāļu lietošanas arī agrīnā grūtniecības stadijā, skatīt "Grūtniecība un barošana ar krūti").

**Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums, nelietojiet 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, diurētisku līdzekli, vai ja Jums ir vemšana vai caureja, īpaši gadījumā, ja esat 65 gadus vecs un vecāks, vai ja Jums ir nieru slimība un zems asinsspiediens;
- ja Jums ir smaga nieru slimība;
- ja ciešat no organisma atūdeņošanās;
- ja Jums ir sašaurinātas nieru artērijas;
- ja Jums ir aknu slimība;
- ja Jums ir halucinācijas, paranoja vai izmaiņas miega režīmā.

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

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

### Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem (līdz 18 gadu vecumam), jo šajā vecuma grupā tās nav pētītas.

## **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 – 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 nesteroīdajiem 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**

### 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 vadāt transportlīdzekli, lietojat darbarīkus vai apkalpojat mehānismus, vai veicat modrību prasošanas 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.



### 3. Kā lietot Entresto

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

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

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

Pacientiem, kuri lieto 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 lietoto zāļu devas, īslaicīgi samazināt Jūsu 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 tableti.

#### **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 vienu no 100 cilvēkiem).

#### **Citas iespējamās blakusparādības**

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

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

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

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

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

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

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

**Reti** (var rasties ne vairāk kā vienam no 1000 cilvēkiem)

- halucinācijas;
- izmaiņas miega režīmā.

**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.
- 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 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 LENDA VA  
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

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (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>