

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**



## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nustendi 180 mg/10 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 180 mg bempedoīnskābes (*bempedoic acid*) un 10 mg ezetimība (*ezetimibe*).

### Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra 180 mg/10 mg apvalkotā tablete satur 71,6 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Aptuveni 15,00 mm × 7,00 mm × 5,00 mm liela, zila, ovālas formas apvalkotā tablete ar iespaidumu “818” vienā pusē un “ESP” otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Nustendi ir paredzēts kā papildlīdzeklis diētai pieaugušajiem ar primāro hiperholesterinēmiju (heterozigotu pārmantotu un nepārmantotu) vai jauktu dislipidēmiju:

- kombinācijā ar statīnu pacientiem, kas nav spējuši sasniegt ZBL-H mērķi ar maksimālo panesamo statīna devu papildus ezetimībam (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu);
- viens pats pacientiem, kuri nepanes statīnus vai kuriem statīni ir kontrindicēti un kas nav spējuši sasniegt ZBL-H mērķi tikai ar ezetimību;
- pacientiem, kuri jau ārstējas ar bempedoīnskābi un ezetimību, lietojot tos kā atsevišķas tabletes ar statīnu vai bez tā.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Ieteicamā Nustendi deva ir viena 180 mg/10 mg apvalkotā tablete vienu reizi dienā.

#### *Vienlaicīga lietošana ar žultsskābju sekvestrantiem*

Nustendi jālieto vai nu vismaz 2 stundas pirms, vai vismaz 4 stundas pēc žultsskābju sekvestranta lietošanas.

### Vienlaicīga simvastatīna terapija

Lietojot Nustendi vienlaicīgi ar simvastatīnu, simvastatīna deva ir jāsamazina līdz 20 mg dienā (vai 40 mg dienā pacientiem ar smagu hiperholesterinēmiju un augstu kardiovaskulāro sarežģītumu risku, kuri nav spējuši sasniegt ārstēšanas mērķus ar zemāku devu, ja paredzams, ka ieguvumi pārsniegs potenciālos riskus) (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

### Īpašas pacientu grupas

#### Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pieejamie dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (definētiem kā aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums [aGFĀ] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ir ierobežoti, un pacientiem ar terminālu nieru mazspēju (*end-stage renal disease*, ESRD), kuriem tiek veikta dialīze, nav pētīta bempedoīnskābes lietošana. Šiem pacientiem, lietojot Nustendi, var būt nepieciešama papildu uzraudzība, lai konstatētu, vai nerodas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* klasifikācijas A grupa) deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar vidēji smagiem (*Child-Pugh* klasifikācijas B grupa) vai smagiem (*Child-Pugh* klasifikācijas C grupa) aknu darbības traucējumiem ārstēšana ar Nustendi nav ieteicama, jo ezetimība paaugstinātas iedarbības ietekme nav zināma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Pediatriskā populācija

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

### Lietošanas veids

Katra apvalkotā tablete jālieto perorāli ar ēdienu vai bez tā. Tablete jānorij vesela.

## **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Vienlaicīga lietošana ar simvastatīnu > 40 mg dienā (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
- Nustendi vienlaicīga lietošana ar statīnu ir kontrindicēta pacientiem ar aktīvu aknu slimību vai neizskaidrojamu ilgstošu transamināžu līmeņa paaugstināšanos serumā.
- Vienlaicīgi lietojot Nustendi ar statīnu, skatiet konkrētā statīna zāļu aprakstu (ZA).

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

### Iespējamais miopātijas risks, lietojot vienlaicīgi ar statīniem

Bempedoīnskābe paaugstina statīnu koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Statīni reizēm izraisa miopātiju. Retos gadījumos miopātija var izpausties kā rabdmiolīze ar akūtu nieru mazspēju vai bez tās, kas ir sekundāra mioglobīnūrijai, un var izraisīt nāvi. Pēc reģistrācijas pieredzē, lietojot ezetimību, ziņots par ļoti retiemi miopātijas un rabdmiolīzes gadījumiem. Lielākā daļa pacientu, kuriem attīstījās rabdmiolīze, lietoja statīnu vienlaicīgi ar ezetimību.

Pacienti, kuri saņem Nustendi kā statīna papildterapiju, ir jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas nevēlamas blakusparādības, kas saistītas ar augstu statīnu devu lietošanu. Visi pacienti, kas saņem Nustendi papildus statīnam, ir jāinformē par potenciālo paaugstināto miopātijas risku un jāaicina nekavējoties ziņot par jebkurām neizskaidrojamām muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu. Ja šādi simptomi parādās, kamēr pacients ārstējas ar Nustendi un statīnu, ir jāapsver tā paša statīna vai cita statīna mazākas maksimālās devas pielāgošana vai ārstēšanas ar Nustendi pārtraukšana un citas lipīdu līmeni pazeminošas terapijas uzsākšana, rūpīgi kontrolējot lipīdu līmeni un nevēlamu blakusparādību rašanos. Ja miopātiju apstiprina kreatīnfosfokināzes (KFK) līmenis  $> 10 \times$  normas augšējā robeža (NAR), Nustendi un jebkura statīna, ko pacients lieto vienlaicīgi, lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc.

Lietojot bempedoīnskābi un 40 mg simvastatīna pamatterapiju, retos gadījumos tika ziņots par miozītu ar KFK līmeni  $> 10 \times$  NAR. Simvastatīna devas  $> 40$  mg nedrīkst lietot kopā ar Nustendi (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

### Paaugstināts urīnskābes līmenis serumā

Bempedoīnskābe var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā nieru kanāliņu OAT2 inhibīcijas dēļ un var izraisīt vai saasināt hiperurikēmiju un paātrināt podagras attīstību pacientiem ar podagru anamnēzē vai ar predispozīciju uz podagru (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam konstatē hiperurikēmiju, ko pavada podagras simptomi, ārstēšana ar Nustendi ir jāpārtrauc.

### Paaugstināts aknu enzīmu līmenis

Klīniskajos pētījumos ir ziņots par aknu enzīmu alanīnaminotransferāzes (AlAT) un aspartātaminotransferāzes (AsAT) līmeņa paaugstināšanos  $> 3 \times$  NAR, lietojot bempedoīnskābi. Šie līmeņa paaugstināšanās gadījumi bijuši asimptomātiski un nav saistīti ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos  $\geq 2 \times$  NAR vai holestāzi, un rādītāji atgriezās sākotnējā līmenī, turpinot ārstēšanu vai pēc terapijas pārtraukšanas. Kontrolētos pētījumos par vienlaicīgu zāļu lietošanu pacientiem, kuri saņēma ezetimību ar statīnu, tika novērota secīga transamināžu līmeņa paaugstināšanās ( $\geq 3 \times$  NAR). Uzsākot ārstēšanu, ir jāveic aknu funkciju pārbaudes. Ja paaugstināts transamināžu līmenis  $> 3 \times$  NAR saglabājas, ārstēšana ar Nustendi ir jāpārtrauc (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

### Nieru darbības traucējumi

Bempedoīnskābes lietošanas pieredze pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (definētiem kā  $aGF\ddot{A} < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ir ierobežota, un pacientiem ar ESRD, kuriem tiek veikta dialīze, nav pētīta bempedoīnskābes lietošana (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šiem pacientiem, lietojot Nustendi, var būt nepieciešama papildu uzraudzība, lai konstatētu, vai nerodas nevēlamas blakusparādības.

### Aknu darbības traucējumi

Ezetimība paaugstinātas iedarbības ietekme uz pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem (*Child-Pugh* klasifikācijas B un C grupa) aknu darbības traucējumiem nav zināma, tāpēc šiem pacientiem ārstēšana ar Nustendi nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### Fibrāti

Ezetimība drošums un efektivitāte, lietojot vienlaicīgi ar fibrātiem, nav noteikta. Ja pacientam, kurš saņem Nustendi un fenofibrātu, ir aizdomas par holelitiāzi, ir jāveic žultspūšļa pārbaudes un jāpārtrauc šī ārstēšana (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

### Ciklosporīns

Uzsākot Nustendi lietošanu ciklosporīna lietošanas laikā, ir jāievēro piesardzība. Pacientiem, kas saņem Nustendi un ciklosporīnu, ir jākontrolē ciklosporīna koncentrācija asinīs (skatīt 4.5. apakšpunktu).

## Antikoagulanti

Ja Nustendi tiek pievienots varfarīnam, citam kumarīna tipa antikoagulantam vai fluindionam, ir pienācīgi jākontrolē starptautiskā normalizētā attiecība (*International Normalised Ratio*, INR) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

## Kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ja pacientes plāno grūtniecību, viņām ir jāiesaka pārtraukt Nustendi lietošanu pirms kontracepcijas līdzekļu lietošanas pārtraukšanas.

## Palīgvielas

Nustendi satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 180 mg/10 mg apvalkotajā tabletē (dienas deva), — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

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

Specifiski farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi ar Nustendi nav veikti. Zāļu mijiedarbība, kas konstatēta pētījumos ar bempedoīnskābi vai ezetimibu, nosaka mijiedarbību, kas var rasties, lietojot Nustendi.

#### Citu zāļu ietekme uz atsevišķām Nustendi sastāvdaļām

##### *Fibrāti*

Vienlaicīga fenofibrāta vai gemfibrozila lietošana nedaudz palielināja kopējo ezetimiba koncentrāciju (attiecīgi aptuveni 1,5 un 1,7 reizes). Fenofibrāts var paaugstināt holesterīna izdalīšanos žultī, izraisot holelitiāzi. Preklīniskā pētījumā ar suņiem ezetimibs paaugstināja holesterīna daudzumu žultspūšļa žultī (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt ar Nustendi terapeitisko lietošanu saistītu litogēno risku.

Ja pacientam, kurš saņem Nustendi un fenofibrātu, ir aizdomas par holelitiāzi, ir jāveic žultspūšļa pārbaudes un jāapsver cita lipīdu līmeni pazeminoša terapija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *Ciklosporīns*

Pētījumā astoņiem pacientiem pēc nieres transplantācijas ar kreatinīna klīrensu > 50 ml/min, lietojot stabilu ciklosporīna devu, viena 10 mg ezetimiba deva izraisīja kopējā ezetimiba vidējā laukuma zem līknes (AUC) palielināšanos par 3,4 reizēm (diapazonā no 2,3 līdz 7,9 reizēm), salīdzinot ar veselu cilvēku kontroles populāciju, kuri saņēma tikai ezetimibu, citā pētījumā (n = 17). Citā pētījumā pacientam ar nieru transplantātu un smagiem nieru darbības traucējumiem, kurš saņēma ciklosporīnu un vairākas citas zāles, konstatēja 12 reizes lielāku kopējo ezetimiba iedarbību, salīdzinot ar paralēlām kontrolgrupām, kas saņēma tikai ezetimibu. Divu periodu krusteniskā pētījumā divpadsmit veseliem cilvēkiem 20 mg ezetimiba lietošana vienu reizi dienā 8 dienas ar vienreizēju 100 mg ciklosporīna devu 7. dienā izraisīja ciklosporīna AUC pieaugumu vidēji par 15% (diapazons: no 10% samazinājuma līdz 51% pieaugumam), salīdzinot ar tikai ciklosporīna vienu 100 mg devu. Kontrolēts pētījums par vienlaicīgi lietota ezetimiba ietekmi uz ciklosporīna iedarbību pacientiem ar nieru transplantātu nav veikts. Uzsākot Nustendi lietošanu ciklosporīna lietošanas laikā, ir jāievēro piesardzība. Pacientiem, kuri saņem Nustendi un ciklosporīnu, ir jākontrolē ciklosporīna koncentrācija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Holestiramīns*

Vienlaicīgi lietots holestiramīns kopējā ezetimība (ezetimībs plus ezetimība glikuronīds) vidējo AUC samazināja par aptuveni 55%. Šī mijiedarbība var mazināt pakāpenisko zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBL-H) līmeņa samazināšanos, ko izraisa Nustendi pievienošana holestiramīnam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *Transportvielu mediēto zāļu mijiedarbība*

*In vitro* zāļu mijiedarbības pētījumi liecina, ka bempedoīnskābe un tās aktīvā metabolīta un glikuronīda forma nav ierasti raksturīgie zāļu transportvielu substrāti, izņemot bempedoīnskābes glikuronīdu, kas ir OAT3 substrāts.

### *Probenecīds*

Probenecīds, glikuronīda savienojuma inhibitors, tika pētīts, lai novērtētu šo inhibitoru potenciālo iedarbību uz bempedoīnskābes farmakokinētiku. 180 mg bempedoīnskābes lietošana ar probenecīdu līdzsvara koncentrācijā 1,7 reizes paaugstināja bempedoīnskābes AUC un 1,9 reizes paaugstināja bempedoīnskābes aktīvā metabolīta (ESP15228) AUC. Šis pieaugums nav klīniski nozīmīgs un neietekmē ieteiktās devas.

### Atsevišķu Nustendi sastāvdaļu ietekme uz citām zālēm

#### *Statīni*

Klīniskajos pētījumos tika novērtēta farmakokinētiskā mijiedarbība starp bempedoīnskābi 180 mg un simvastatīnu 40 mg, atorvastatīnu 80 mg, pravastatīnu 80 mg un rosuvastatīnu 40 mg. Vienas simvastatīna 40 mg devas lietošana ar bempedoīnskābi 180 mg līdzsvara koncentrācijā izraisīja simvastatīna skābes iedarbības pieaugumu 2 reizes. Lietojot vienlaicīgi ar 180 mg bempedoīnskābes, tika novērota atorvastatīna, pravastatīna un rosuvastatīna (lietojot vienu devu) un/vai to galveno metabolītu AUC pieaugums no 1,4 reizēm līdz 1,5 reizēm. Lietojot šos statīnus vienlaicīgi ar supratherapeitisku bempedoīnskābes 240 mg devu, tika novērots lielāks pieaugums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot ezetimību vienlaicīgi ar atorvastatīnu, simvastatīnu, pravastatīnu, lovastatīnu, fluvastatīnu vai rosuvastatīnu, netika novērota nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība.

#### *Transportvielu mediēto zāļu mijiedarbība*

Bempedoīnskābe un tās glikuronīds klīniski nozīmīgā koncentrācijā vāji inhibē OATP1B1 un OATP1B3. Nustendi vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir OATP1B1 vai OATP1B3 substrāti (piemēram, bosentāns, fimasartāns, asunaprevīrs, glekaprevīrs, grazoprevīrs, voksilaprevīrs, un statīni, piemēram, atorvastatīns, pravastatīns, fluvastatīns, pitavastatīns, rosuvastatīns un simvastatīns [skatīt 4.4. apakšpunktu]), var izraisīt šo zāļu koncentrācijas paaugstināšanos plazmā.

Bempedoīnskābe *in vitro* inhibē OAT2, kas var būt par nelielu seruma kreatinīna un urīnskābes līmeņa paaugstināšanos atbildīgais mehānisms (skatīt 4.8. apakšpunktu). Bempedoīnskābes izraisīta OAT2 inhibīcija var arī potenciāli paaugstināt zāļu, kas ir OAT2 substrāti, koncentrāciju plazmā. Bempedoīnskābe klīniski nozīmīgā koncentrācijā var vāji inhibēt arī OAT3.

#### *Antikoagulanti*

Pētījumā divpadsmit veseliem pieaugušiem vīriešiem ezetimība (10 mg vienreiz dienā) vienlaicīgai lietošanai nebija nozīmīgas ietekmes uz varfarīna biopieejamību un protrombīna laiku. Tomēr pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par INR palielināšanos pacientiem, kuriem varfarīnam vai fluindionam pievienoja ezetimību.

Ja Nustendi tiek pievienotas varfarīnam, citam kumarīna tipa antikoagulantam vai fluindionam, ir pienācīgi jākontrolē INR (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Citas pētītās mijiedarbības*

Bempedoīnskābe neietekmēja perorālās kontracepcijas līdzekļu noretindrona/etinilestradiola farmakokinētiku. Klīniskajos mijiedarbības pētījumos ezetimibs neietekmēja perorālās kontracepcijas līdzekļu etinilestradiola un levonorgestrela farmakokinētiku. Bempedoīnskābe neietekmēja metformīna farmakokinētiku vai farmakodinamiku.

Klīniskajos mijiedarbības pētījumos ezetimibs, lietojot vienlaicīgi, neietekmēja dapsona, dekstrometorfāna, digoksīna, glipizīda, tolbutamīda vai midazolāma farmakokinētiku.

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

##### Grūtniecība

Nustendi ir kontrindicēti grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Dati par Nustendi lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot bempedoīnskābi, pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Bempedoīnskābe samazina holesterīna sintēzi un, iespējams, arī citu holesterīna atvasinājumu, kuri nepieciešami normālai augļa attīstībai, sintēzi, tāpēc Nustendi var kaitēt auglim, ja to lieto grūtnieces. Nustendi lietošana ir jāpārtrauc pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz grūtniecība ir konstatēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai bempedoīnskābe/metabolīti vai ezetimibs/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Smagu nevēlamu blakusparādību iespējamības dēļ sievietes, kuras lieto Nustendi, nedrīkst barot bērnu ar krūti. Nustendi ir kontrindicēti krūts barošanas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### Fertilitāte

Dati par Nustendi ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem, nav paredzams, ka Nustendi ietekmēs reproduktivitāti vai fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

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

Nustendi maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, ir jāņem vērā, ka ir ziņots par reiboņiem, lietojot bempedoīnskābi un ezetimību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir hiperurikēmija (4,7%) un aizcietējums (4,7%).

Apkopojot datus par placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem ar bempedoīnskābi, vairāk pacientu, kuri lietoja bempedoīnskābi, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo, pārtrauca ārstēšanu muskuļu spazmu (0,7% vs. 0,3%), caurejas (0,5% vs. < 0,1%), sāpju ekstremitātēs (0,4% vs. 0) un sliktas dūšas (0,3% vs. 0,2%) dēļ, lai gan atšķirības starp bempedoīnskābi un placebo nebija nozīmīgas.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot Nustendi, parādītas 1. tabulā pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma. Ir norādītas arī citas blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot bempedoīnskābi vai ezetimibu, lai nodrošinātu pilnīgāku Nustendi nevēlamo blakusparādību profilu.

Sastopamības biežums: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

**1. tabula. Nevēlamās blakusparādības**

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>	<b>Biežuma kategorijas</b>
<b>Nevēlamās blakusparādības, lietojot Nustendi</b>		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija Samazināts hemoglobīna līmenis	Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperurikēmija <sup>a</sup>	Bieži
	Samazināta ēstgriba	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis Galvassāpes	Bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Aizcietējums Caureja Sāpes vēderā Slikta dūša Sausums mutē Gāzu uzkrāšanās Gastrīts	Bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināti aknu funkciju pārbaužu rādītāji <sup>b</sup>	Bieži
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muguras sāpes Muskuļu spazmas Mialģija Sāpes ekstremitātēs Artralģija	Bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums Astēnija	Bieži
<b>Citas nevēlamās blakusparādības, lietojot bempedoīnskābi</b>		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Podagra	Bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis	Bieži
	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs Samazināts glomerulu filtrācijas ātrums	Retāk



Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Nevēlamās blakusparādības	Biežuma kategorijas
<b>Citas nevēlamās blakusparādības, lietojot ezetimibu</b>		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība, tostarp izsitumi, nātrene, anafilakse un angioedēma	Nav zināmi
Psihiskie traucējumi	Depresija	Nav zināmi
Nervu sistēmas traucējumi	Parestēzija <sup>c</sup>	Nav zināmi
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa	Nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Dispepsija Gastroezofageālā atvīlņa slimība	Retāk
	Pankreatīts	Nav zināmi
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis Paaugstināts alanīnamīnotransferāzes līmenis Paaugstināts gammaglutamīltransferāzes līmenis	Retāk
	Hepatīts Holelitiāze Holecistīts	Nav zināmi
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze <sup>c</sup>	Retāk
	Daudzformu eritēma	Nav zināmi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Paaugstināts KFK līmenis asinīs	Bieži
	Kakla sāpes Muskuļu vājums <sup>c</sup>	Retāk
	Miopātija/rabdomiolīze	Nav zināmi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Sāpes krūškurvī Sāpes Perifēra tūska <sup>c</sup>	Retāk

a. Hiperurikēmija ietver hiperurikēmiju un paaugstinātu urīnskābes līmeni.

b. Paaugstināti aknu funkciju pārbažu rādītāji ietver paaugstinātus aknu funkciju pārbažu rādītājus un aknu funkciju pārbažu rādītāju novirzes.

c. Nevēlamās blakusparādības, vienlaicīgi lietojot ezetimibu un statīnu.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Paaugstināts urīnskābes līmenis serumā*

Nustendi paaugstina urīnskābes līmeni serumā, iespējams, tāpēc, ka bempedoīnskābe inhibē nieru kanāliņu OAT2 (skatīt 4.5. apakšpunktu). 12. nedēļā, lietojot Nustendi, tika novērots vidējā urīnskābes līmeņa pieaugums par 0,6 mg/dl (35,7 mikromoli/l), salīdzinot ar sākotnējo līmeni. Urīnskābes līmenis serumā parasti pieauga terapijas pirmo 4 nedēļu laikā, un tas atgriezās sākotnējā līmenī pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Netika ziņots par podagru, lietojot Nustendi. Apkopojot datus par placebo kontrolētiem pētījumiem ar bempedoīnskābi, par podagru tika ziņots 1,4% pacientu, kas ārstēti ar bempedoīnskābi, un 0,4% pacientu, kas ārstēti ar placebo. Abās terapijas grupās pacientiem, kuri ziņoja par podagru, bija lielāka iespēja, ka anamnēzē ir podagra un/vai sākotnējais urīnskābes līmenis virs NAR (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Ietekme uz kreatinīna līmeni serumā un urīnvielas slāpekli asinīs*

Nustendi paaugstina kreatinīna līmeni serumā un urīnvielas slāpekli asinīs (*blood urea nitrogen*, BUN). 12. nedēļā, lietojot Nustendi, tika novērots vidējā kreatinīna līmeņa serumā pieaugums par 0,02 mg/dl (1,8 mikromoli/l) un vidējā BUN pieaugums par 2,7 mg/dl (1,0 mmol/l), salīdzinot ar sākotnējo līmeni. Kreatinīna līmenis serumā un BUN parasti pieauga terapijas pirmo 4 nedēļu laikā, tie saglabājās nemainīgi un atgriezās sākotnējā līmenī pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Novērotais kreatinīna līmeņa pieaugums serumā var būt saistīts ar to, ka bempedoīnskābe inhibē OAT2 atkarīgu kreatinīna sekrēciju nieru kanāliņos (skatīt 4.5. apakšpunktu), kas atspoguļo zāļu un endogēno substrātu mijiedarbību un neliecina par nieru darbības pasliktināšanos. Šī iedarbība ir jāņem vērā, interpretējot aprēķinātā kreatinīna klīrensa izmaiņas pacientiem, kas ārstējas ar Nustendi, it īpaši pacientiem ar medicīniskiem stāvokļiem vai pacientiem, kuri saņem zāles, kam nepieciešama aprēķinātā kreatinīna klīrensa kontrole.

### *Paaugstināts aknu enzīmu līmenis*

Par aknu transamināžu (AsAT un/vai AlAT) līmeņa paaugstināšanos par  $\geq 3 \times \text{NAR}$  tika ziņots 2,4% pacientu, kuri tika ārstēti ar Nustendi; salīdzinājumam — pacientiem, kuri saņēma placebo, netika ziņots par aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos. Četros kontrolētos klīniskajos pētījumos ar bempedoīnskābi aknu transamināžu (AsAT un/vai AlAT) līmeņa paaugstināšanās ( $\geq 3 \times \text{NAR}$ ) gadījumu biežums bija 0,7% pacientiem, kurus ārstēja ar bempedoīnskābi, un 0,3% pacientiem, kuri lietoja placebo. Kontrolētos, kombinētos klīniskajos pētījumos par ezetimibu, kura lietošana uzsākta vienlaicīgi ar statīnu, secīgu aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās ( $\geq 3 \times \text{NAR}$ ) gadījumu biežums bija 1,3% pacientiem, kurus ārstēja ar ezetimibu un statīniem, un 0,4% pacientiem, kurus ārstēja tikai ar statīniem. Transamināžu līmeņa paaugstināšanās, lietojot bempedoīnskābi vai ezetimibu, nebija saistīta ar citiem aknu darbības traucējumu pierādījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Samazināts hemoglobīna līmenis*

Apkopojot datus par placebo kontrolētiem pētījumiem ar bempedoīnskābi, 4,6% pacientu bempedoīnskābes grupā, salīdzinot ar 1,9% pacientu placebo grupā, tika novērots hemoglobīna līmeņa samazinājums par  $\geq 20$  g/l no sākotnējā līmeņa, un tas noslīdēja zem normas apakšējās robežas. Līdzīgi sastopamības rādītāji gan bempedoīnskābes grupā, gan placebo grupā (attiecīgi 0,2% vs. 0,2%) tika ziņoti par hemoglobīna līmeņa samazinājumu, kas pārsniedza 50 g/l un bija zem normas apakšējās robežas. Hemoglobīna līmeņa samazinājums parasti notika terapijas pirmo 4 nedēļu laikā, un tas atgriezās sākotnējā līmenī pēc ārstēšanas pārtraukšanas. No pacientiem, kuriem sākotnējie hemoglobīna līmeņa rādītāji bija normāli, 1,4% pacientu bempedoīnskābes grupā un 0,4% pacientu placebo grupā hemoglobīna līmenis ārstēšanas laikā bija zem normas apakšējās robežas. Par anēmiju tika ziņots 2,5% pacientu, kas tika ārstēti ar bempedoīnskābi, un 1,6% pacientu, kas saņēma placebo.

### 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 kontakttinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšanas gadījumā pacients jāārstē simptomātiski, un pēc nepieciešamības jāveic atbalstoši pasākumi.

### *Bempedoīnskābe*

Klīniskajos pētījumos tika lietotas devas līdz 240 mg/dienā (1,3 reizes vairāk par apstiprināto ieteikto devu), neuzrādot devu ierobežojošas toksicitātes pazīmes. Pētījumos ar dzīvniekiem, lietojot līdz 14 reizes lielākas devas nekā pacientiem, kuri lietoja bempedoīnskābes 180 mg devu vienu reizi dienā, nevēlamas blakusparādības netika novērotas.

### *Ezetimibs*

Klīniskajos pētījumos ezetimība lietošana devā 50 mg/dienā 15 veseliem pētījuma dalībniekiem līdz 14 dienām vai 40 mg/dienā 18 pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju līdz 56 dienām neizraisīja nevēlamo blakusparādību biežuma palielināšanos. Dzīvniekiem netika novērota toksicitāte, perorāli lietojot vienu ezetimība devu 5000 mg/kg žurkām un pelēm un 3000 mg/kg suņiem.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: seruma lipīdus modificējošie līdzekļi kombinācijā ar citām zālēm, ATĶ kods: C10BA10

#### Darbības mehānisms

Nustendi satur bempedoīnskābi un ezetimību — divas ZBL-H līmeni pazeminošas sastāvdaļas ar papildu darbības mehānismiem. Nustendi pazemina paaugstinātu ZBL-H līmeni divējādi: kavējot holesterīna sintēzi aknās un holesterīna absorbciju zarnās.

#### *Bempedoīnskābe*

Bempedoīnskābe ir adenoīna trifosfāta citrāta liāzes (ACL) inhibitors, kas pazemina ZBL-H, inhibējot holesterīna sintēzi aknās. ACL ir enzīms, kas atrodas augšpus 3-hidroksi-3-metilglutarilkoenzīma A (HMG-CoA) reduktāzes holesterīna biosintēzes ceļā. Bempedoīnskābei nepieciešama koenzīma A (CoA) aktivācija ar ļoti garas ķēdes acil-CoA sintetāzi 1 (ACSVL1) par ETC-1002-CoA. ACSVL1 galvenokārt veidojas aknās, nevis skeleta muskuļos. ETC-1002-CoA radītā ACL inhibīcija izraisa holesterīna sintēzes samazinājumu aknās un pazemina ZBL-H līmeni asinīs, palielinoties zema blīvuma lipoproteīnu receptoru skaitam. Bez tam ETC-1002-CoA radītā ACL inhibīcija izraisa vienlaicīgu aknu taukskābju biosintēzes nomākšanu.

#### *Ezetimibs*

Ezetimibs pazemina holesterīna līmeni asinīs, kavējot holesterīna uzsūkšanos tievajās zarnās. Ezetimība mērķis molekulārā līmenī ir sterolu transportieris, *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1), kas ir iesaistīts holesterīna un fitosterolu uzsūkšanās procesā zarnās. Ezetimibs lokalizējas tievo zarnu skropstiņepitēlijā un kavē holesterīna uzsūkšanos, mazinot zarnu holesterīna piegādi aknām.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Bempedoīnskābes un ezetimība lietošana monoterapijā un kombinācijā ar citām lipīdus modificējošām zālēm samazina ZBL-H, ne-augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ne-ABL-H), apolipoproteīna B (apo B) un kopējā holesterīna (KH) līmeni pacientiem ar hiperholesterinēmiju vai jauktu dislipidēmiju.

Pacientiem ar diabētu ir paaugstināts aterosklerotiskas kardiovaskulāras slimības risks, tāpēc klīniskajos pētījumos ar bempedoīnskābi tika iekļauti pacienti ar cukura diabētu. Diabēta pacientu apakšgrupā tika novērots zemāks HbA1c līmenis, salīdzinot ar placebo grupu (par vidēji 0,2%). Pacientiem, kam nebija diabēta, netika novērota HbA1c līmeņa atšķirība starp bempedoīnskābes un placebo grupām, un arī hipoglikēmijas rādītājos nebija atšķirību.

#### *Sirds elektrofizioloģija*

Ir veikts QT pētījums bempedoīnskābei. Lietojot 240 mg devu (1,3 reizes vairāk par apstiprināto ieteikto devu), bempedoīnskābe nepagarina QT intervālu klīniski nozīmīgā apjomā.

Ezetimība vai Nustendi kombinācijas ietekme uz QT intervālu nav novērtēta.

## Klīniskā efektivitāte un drošums

Ir pierādīts, ka ezetimībs 10 mg samazina kardiovaskulāro notikumu biežumu. Bempedoīnskābes ietekme uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību nav noteikta.

Nustendi efektivitāte tika vērtēta jutības analīzē 301 pacientam, kas tika ārstēti pētījumā 1002-053. No analīzes tika izslēgti visi dati no 3 pētījumu centriem (81 pacients) sistemātiskas pacientu neatbilstības visiem četriem ārstēšanas veidiem dēļ. Pētījums bija 4 grupu, daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, paralēlu grupu, 12 nedēļas ilgs pētījums pacientiem ar paaugstinātu kardiovaskulāro risku un hiperlipidēmiju. Pacienti pēc nejaušības principa tika iedalīti grupās attiecībā 2:2:2:1 un saņēma Nustendi perorāli devā 180 mg/10 mg dienā (n = 86), bempedoīnskābi 180 mg dienā (n = 88), ezetimību 10 mg dienā (n = 86) vai placebo vienu reizi dienā (n = 41) kā papildinājumu maksimālajai panesamajai statīnu terapijai. Maksimālā panesamā statīnu terapija var ietvert statīnu lietošanas shēmas, kas atšķiras no ikdienas devām, vai ārstēšanu bez statīniem. Pacienti tika iedalīti grupās pēc kardiovaskulārā riska un sākotnējās statīnu intensitātes. Pacienti, kuri lietoja simvastatīnu devā 40 mg dienā vai vairāk, netika iekļauti pētījumā.

Demogrāfiskie dati un sākotnējie slimības raksturlielumi starp ārstēšanas grupām bija līdzsvaroti. Kopumā sākotnējais vidējais vecums bija 64 gadi (diapazons: no 30 līdz 87 gadi), 50% dalībnieku bija  $\geq 65$  gadus veci, 50% bija sievietes, 81% bija baltās rases pārstāvji, 17% — melnādainie, 1% — aziāti un 1% — citas rases pārstāvji. 61% no pacientiem, kuri saņēma Nustendi, 69% no pacientiem, kuri saņēma bempedoīnskābi, 63% no pacientiem, kuri saņēma ezetimību, un 66% no pacientiem, kuri saņēma placebo, randomizācijas brīdī ārstējās ar statīniem; 36% no pacientiem, kuri saņēma Nustendi, 35% no pacientiem, kuri saņēma bempedoīnskābi, 29% no pacientiem, kuri saņēma ezetimību, un 41% no pacientiem, kuri saņēma placebo, ārstējās ar augstas intensitātes statīniem. Vidējais sākotnējais ZBL-H līmenis bija 149,7 mg/dl (3,9 mmol/l). Lielākā daļa pacientu (94%) pabeidza pētījumu.

Nustendi, salīdzinot ar placebo, no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai nozīmīgi samazināja ZBL-H līmeni (-38,0%; 95% TI: -46,5%, -29,6%;  $p < 0,001$ ). Maksimālā ZBL-H līmeni pazeminošā iedarbība tika novērota jau 4. nedēļā, un efektivitāte saglabājās visu pētījuma laiku. Nustendi nozīmīgi pazemināja arī ne-ABL-H, apo B un KH līmeni (skatīt 2. tabulu).

### 2. tabula. Nustendi terapeitiskā iedarbība uz lipīdu rādītājiem pacientiem ar augstu kardiovaskulāro risku un hiperlipidēmiju, kuri pamatterapijā lieto statīnus (vidējās % izmaiņas no sākotnējā līmeņa līdz 12. nedēļai)

	<b>Nustendi 180 mg/10 mg n = 86</b>	<b>Bempedoīnskābe 180 mg n = 88</b>	<b>Ezetimībs 10 mg n = 86</b>	<b>Placebo n = 41</b>
ZBL-H, n	86	88	86	41
LS vidējā vērtība (SK)	-36,2 (2,6)	-17,2 (2,5)	-23,2 (2,2)	1,8 (3,5)
ne-ABL-H, n	86	88	86	41
LS vidējā vērtība (SK)	-31,9 (2,2)	-14,1 (2,2)	-19,9 (2,1)	1,8 (3,3)
apo B, n	82	85	84	38
LS vidējā vērtība (SK)	-24,6 (2,4)	-11,8 (2,2)	-15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
KH, n	86	88	86	41
LS vidējā vērtība (SK)	-26,4 (1,9)	-12,1 (1,8)	-16,0 (1,6)	0,7 (2,5)

apo B = apolipoproteīns B; ABL-H = augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns; ZBL-H = zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns; LS = mazākie kvadrāti; KH = kopējais holesterīns.

Pamatterapijas statīni: atorvastatīns, lovastatīns, pitavastatīns, pravastatīns, rosuvastatīns, simvastatīns.

### *Bempedoīnskābes lietošana ar ezetimība pamatterapiju*

Pētījums 1002-048 bija daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts 12 nedēļas ilgs pētījums, kurā tika izvērtēta bempedoīnskābes efektivitāte, salīdzinot ar placebo, ZBL-H līmeņa samazināšanā, pievienojot to ezetimībam pacientiem ar paaugstinātu ZBL-H līmeni, kuriem bija statīnu nepanesība anamnēzē un kuri nespēja panest vairāk par zemāko apstiprināto statīna sākuma devu. Pētījumā tika iekļauti 269 pacienti, kas pēc nejaušības principa tika iedalīti grupās attiecībā 2:1 un 12 nedēļas saņēma bempedoīnskābi (n = 181) vai placebo (n = 88) kā papildinājumu ezetimībam devā 10 mg dienā.

Kopumā sākotnējais vidējais vecums bija 64 gadi (diapazons: no 30 līdz 86 gadi), 55% dalībnieku bija  $\geq 65$  gadus veci, 61% bija sievietes, 89% bija baltās rases pārstāvji, 8% — melnādainie, 2% — aziāti un 1% — citas rases pārstāvji. Vidējais sākotnējais ZBL-H līmenis bija 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l). 33% no pacientiem, kuri saņēma bempedoīnskābi, salīdzinot ar 28% pacientu, kuri saņēma placebo, randomizācijas brīdī ārstējās ar statīniem, kuru deva bija mazāka par vai vienāda ar zemāko apstiprināto devu. Bempedoīnskābes lietošana pacientiem ar ezetimība pamatterapiju no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai nozīmīgi pazemināja ZBL-H līmeni, salīdzinot ar placebo un ezetimība lietošanu ( $p < 0,001$ ). Bempedoīnskābes lietošana ar ezetimība pamatterapiju nozīmīgi pazemināja arī ne-ABL-H, apo B un KH līmeni (skatīt 3. tabulu).

### **3. tabula. Bempedoīnskābes terapeitiskā iedarbība, salīdzinot ar placebo, pacientiem ar statīnu nepanesību, kuri pamatterapijā lietoja ezetimību (vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā līmeņa līdz 12. nedēļai)**

	Pētījums 1002-048 (N = 269)	
	Bempedoīnskābe 180 mg + pamatterapija ar ezetimību 10 mg n = 181	Placebo + pamatterapija ar ezetimību 10 mg n = 88
ZBL-H <sup>a</sup> , n	175	82
LS vidējā vērtība	-23,5	5,0
ne-ABL-H <sup>a</sup> , n	175	82
LS vidējā vērtība	-18,4	5,2
apo B <sup>a</sup> , n	180	86
LS vidējā vērtība	-14,6	4,7
KH <sup>a</sup> , n	176	82
LS vidējā vērtība	-15,1	2,9

apo B = apolipoproteīns B; ABL-H = augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns; ZBL-H = zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns; LS = mazākie kvadrāti; KH = kopējais holesterīns.

Pamatterapijas statīni: atorvastatīns, simvastatīns, rosuvastatīns, pravastatīns, lovastatīns.

a. Procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, tika analizētas, izmantojot kovariācijas analīzi (ANCOVA), kā faktorus izmantojot ārstēšanas un randomizācijas kategorijas un kā kovariātu — sākotnējo lipīdu rādītāju.

### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Nustendi visās pediatrikās populācijas apakšgrupās paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

#### *Nustendi*

Nustendi tablešu biopieejamība bija līdzīga vienlaikus lietotu atsevišķu tablešu biopieejamībai. Bempedoīnskābes un tās aktīvā metabolīta (ESP15228)  $C_{\max}$  vērtības dažādām zāļu formām bija līdzīgas, taču ezetimība un ezetimība glikuronīda  $C_{\max}$  vērtības Nustendi, salīdzinot ar vienlaikus lietotām atsevišķām tabletēm, bija attiecīgi par aptuveni 13% un 22% zemākas. Ņemot vērā līdzīgu kopējo ezetimība un ezetimība glikuronīda iedarbību (nosakot pēc AUC), maz ticams, ka  $C_{\max}$  pazemināšanās par 22% ir klīniski nozīmīga.

Ezetimību lietojot vienlaikus ar bempedoīnskābi, netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība. Lietojot vienu ezetimība devu kopā ar bempedoīnskābi līdzsvara koncentrācijā, kopējā ezetimība (ezetimība un tā glikuronīda forma) un ezetimība glikuronīda AUC un  $C_{\max}$  palielinājās attiecīgi par aptuveni 1,6 un 1,8 reizēm. Šis pieaugums, iespējams, ir saistīts ar bempedoīnskābes izraisīto OATP1B1 inhibīciju, kā rezultātā samazinās vielas saistīšana aknās un pēc tam samazinās ezetimība-glikuronīda eliminācija. Ezetimība AUC un  $C_{\max}$  vērtību pieaugums bija mazāks par 20%.

#### *Bempedoīnskābe*

Farmakokinētiskie dati liecina, ka bempedoīnskābes uzsūkšanās laika mediāna līdz maksimālajai koncentrācijai ir 3,5 stundas, ja to lieto kā Nustendi 180 mg tabletes. Bempedoīnskābes farmakokinētiskajiem rādītājiem ir norādīta vidējā vērtība [standartnovirze (SN)], ja vien nav norādīts citādi. Bempedoīnskābi var uzskatīt par priekšzālēm, kas aktivizējas intracelulāri ar ACSVL1 par ETC-1002-CoA. Pēc vairāku devu lietošanas pacientiem ar hiperholesterinēmiju  $C_{\max}$  un AUC līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi 24,8 (6,9) mikrogrami/ml un 348 (120) mikrogrami h/ml. Bempedoīnskābes līdzsvara koncentrācijas farmakokinētika parasti bija lineāra diapazonā no 120 mg līdz 220 mg. Pēc atkārtotas lietošanas ieteicamajā devā netika novērotas no laika atkarīgas bempedoīnskābes farmakokinētikas izmaiņas, un bempedoīnskābes līdzsvara koncentrācija tika sasniegta pēc 7 dienām. Vidējais bempedoīnskābes uzkrāšanās koeficients bija aptuveni 2,3 reizes.

#### *Ezetimibs*

Pēc perorālas lietošanas ezetimibs ātri uzsūcas un plaši konjugējas par farmakoloģiski aktīvu fenola glikuronīdu (ezetimību-glikuronīdu). Vidējā  $C_{\max}$  vērtība ezetimībam-glikuronīdam tiek sasniegta 1 līdz 2 stundu laikā un ezetimībam — 4 līdz 12 stundu laikā. Ezetimība absolūto biopieejamību nevar noteikt, jo savienojums praktiski nešķīst injekcijām piemērotā ūdens vidē. Ezetimibs tiek pakļauts plašam enterohepatiskam ciklam, un vairākas reizes var novērot ezetimība maksimālo koncentrāciju.

#### *Uztura ietekme*

Veseliem cilvēkiem, lietojot Nustendi ar treknām brokastīm ar augstu kaloriju saturu, bempedoīnskābes un ezetimība AUC vērtības bija līdzīgas, kā lietojot Nustendi tukšā dūšā. Salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, lietojot pēc ēšanas, bempedoīnskābes un ezetimība  $C_{\max}$  vērtība samazinājās par attiecīgi 30% un 12%. Salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, lietojot pēc ēšanas, ezetimība glikuronīda AUC un  $C_{\max}$  vērtības samazinājās par attiecīgi 12% un 42%. Uztura šāda ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

### Izkliede

#### *Bempedoīnskābe*

Bempedoīnskābes šķietamais izklijes tilpums (V/F) bija 18 l. Bempedoīnskābes, tās glikuronīda un tās aktīvā metabolīta ESP15228 saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām bija attiecīgi 99,3%, 98,8% un 99,2%. Bempedoīnskābe nenokļūst eritrocītos.

### *Ezetimibs*

Attiecīgi 99,7% un no 88% līdz 92% ezetimiba un ezetimiba-glikuronīda piesaistās cilvēka plazmas olbaltumvielām.

### Biotransformācija

#### *Bempedoīnskābe*

Metaboliskās mijiedarbības pētījumi *in vitro* liecina, ka bempedoīnskābe, kā arī tās aktīvā metabolīta un glikuronīda formas netiek metabolizētas un neinhibē un neinducē citohroma P450 enzīmus.

Primārais bempedoīnskābes eliminācijas ceļš ir metabolisms par acilglikuronīdu. Bempedoīnskābe tiek arī atgriezeniski pārveidota par aktīvu metabolītu (ESP15228), pamatojoties uz cilvēka aknās *in vitro* novēroto aldo-keto reduktāzes aktivitāti. Pēc atkārtotas devas lietošanas vidējā AUC metabolīta/primāro zāļu attiecība plazmā metabolītam ESP15228 bija 18% un laika gaitā saglabājās nemainīga. UGT2B7 *in vitro* vidē gan bempedoīnskābi, gan ESP15228 pārveido par neaktīviem glikuronīda konjugātiem. Bempedoīnskābe, ESP15228 un to attiecīgās konjugētās formas tika konstatētas plazmā, kur bempedoīnskābe veidoja lielāko daļu (46%) no  $AUC_{0-48\text{ h}}$  un tās glikuronīds bija otrs izplatītākais (30%). ESP15228 un tā glikuronīds veidoja attiecīgi 10% un 11% no plazmas  $AUC_{0-48\text{ h}}$ .

Pacientiem ar hiperholesterinēmiju bempedoīnskābes līdzvērtīgā aktīvā metabolīta (ESP15228)  $C_{\max}$  un AUC līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi 3,0 (1,4) mikrogrami/ml un 54,1 (26,4) mikrogrami h/ml. Pamatojoties uz sistēmisko iedarbību un farmakokinētiskajām īpašībām, ESP15228, iespējams, nedaudz ietekmēja bempedoīnskābes vispārējo klīnisko aktivitāti.

### *Ezetimibs*

Preklīniskos pētījumos pierādīts, ka ezetimibs neinducē citohroma P450 zāļu metabolizējošos enzīmus. Starp ezetimibu un zālēm, kuras metabolizē citohromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 un 3A4 vai N-acetiltransferāze, nav novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība. Ezetimibs metabolizējas galvenokārt tievajās zarnās un aknās glikuronīdu konjugācijas (II fāzes reakcija) ceļā, kam seko izdalīšanās ar žulti. Visām novērtētajām sugām novērots minimāls oksidatīvais metabolisms (I fāzes reakcija). Ezetimibs un ezetimibs-glikuronīds ir galvenās no zālēm atvasinātās sastāvdaļas, kas konstatētas plazmā, veidojot attiecīgi aptuveni 10% līdz 20% un 80% līdz 90% no kopējās zāļu koncentrācijas plazmā. Gan ezetimibs, gan ezetimibs-glikuronīds lēnām izdalās no plazmas ar pierādījumiem par nozīmīgu enterohepatisko pārstrādi.

### Eliminācija

#### *Bempedoīnskābe*

Bempedoīnskābes līdzsvara koncentrācijas klīrenss (CL/F), ko noteica pēc populācijas FK analīzes pacientiem ar hiperholesterinēmiju, bija 12,1 ml/min pēc vienu reizi dienā lietotām devām; neizmainītas bempedoīnskābes nieru klīrenss veidoja mazāk par 2% no kopējā klīrensa. Vidējais (SN) bempedoīnskābes eliminācijas pusperiods cilvēkiem bija 19 (10) stundas līdzsvara koncentrācijā.

Pēc vienreizējas perorālas 240 mg bempedoīnskābes devas (1,3 reizes lielāka par apstiprināto ieteikto devu) lietošanas 62,1% no kopējās devas (bempedoīnskābe un tās metabolīti) tika izvadīti urīnā, galvenokārt bempedoīnskābes acilglikuronīda konjugāta veidā, un 25,4% tika izvadīti fēcēs. Mazāk par 5% no ievadītās devas izdalījās fēcēs un urīnā (kopā) kā neizmainīta bempedoīnskābe.

### *Ezetimibs*

Pēc perorālas 14C-ezetimiba (20 mg) lietošanas cilvēkiem kopējais ezetimibs (ezetimibs un ezetimibs-glikuronīds) veidoja apmēram 93% no kopējiem radioaktīvi iezīmētajiem savienojumiem plazmā. Apmēram 78% un 11% no lietotajiem radioaktīvi iezīmētajiem savienojumiem tika izdalīti attiecīgi fēcēs un urīnā 10 dienas ilgā paraugu savākšanas periodā. Pēc 48 stundām radioaktīvi iezīmēto savienojumu līmenis plazmā nebija konstatējams. Ezetimiba un ezetimiba-glikuronīda eliminācijas pusperioda laiks ir apmēram 22 stundas.

## Īpašas pacientu grupas

### *Nieru darbības traucējumi*

#### Bempeidoīnskābe

Bempeidoīnskābes farmakokinētika tika novērtēta populācijas FK analīzē, apkopojot visu klīnisko pētījumu (n = 2261) datus, kuri veikti, lai novērtētu nieru darbību bempedoīnskābes AUC līdzsvara koncentrācijā, un vienas devas farmakokinētikas pētījumā personām ar dažādas pakāpes nieru darbību. Salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību, vidējā bempedoīnskābes iedarbība bija augstāka pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem — attiecīgi 1,4 reizes (90% PI: 1,3, 1,4) un 1,9 reizes (90% PI: 1,7, 2,0) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežoti; vienas devas pētījumā pacientiem (n = 5) ar smagiem nieru darbības traucējumiem ( $aGF\bar{A} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) bempedoīnskābes AUC palielinājās 2,4 reizes, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība. Klīniskie pētījumi ar Nustendi neietvēra pacientus ar ESRD, kuriem tiek veikta dialīze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Ezetimibs

Pēc vienas 10 mg ezetimiba devas pacientiem ar smagu nieru slimību (n = 8, vidējais  $CrCl \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kopējā ezetimiba vidējais AUC palielinājās par aptuveni 1,5 reizēm, salīdzinot ar veselīgiem dalībniekiem (n = 9). Šis rezultāts netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu. Papildu pacientam šajā pētījumā (pēc nieru transplantācijas un kurš lietoja vairākas zāles, tostarp ciklosporīnu) bija 12 reizes augstāka kopējā ezetimiba iedarbība.

### *Aknu darbības traucējumi*

Nustendi nav ieteicams pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, jo paaugstinātas ezetimiba iedarbības sekas nav zināmas.

#### Bempeidoīnskābe

Bempeidoīnskābes un tās metabolīta (ESP15228) farmakokinētika tika pētīta pacientiem ar normālu aknu darbību vai viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* klasifikācijas A un B grupa) pēc vienas devas lietošanas (n = 8/grupā). Salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību, bempedoīnskābes vidējās  $C_{max}$  un AUC vērtības samazinājās attiecīgi par 11% un 22% pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem un attiecīgi par 14% un 16% pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Nav paredzams, ka tas izraisīs efektivitātes samazināšanos. Bempeidoīnskābe nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* klasifikācijas C grupa).

#### Ezetimibs

Pēc vienas 10 mg ezetimiba devas lietošanas kopējā ezetimiba vidējā AUC vērtība palielinājās par aptuveni 1,7 reizēm pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* klasifikācijas A grupa), salīdzinot ar veselīgiem dalībniekiem. 14 dienas ilgā vairāku devu pētījumā (10 mg dienā) pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* klasifikācijas B grupa) kopējā ezetimiba vidējā AUC vērtība palielinājās par aptuveni 4 reizēm 1. dienā un 14. dienā, salīdzinot ar veselīgiem dalībniekiem.

### *Citas īpašas pacientu grupas*

#### Bempeidoīnskābe

No 3621 pacienta, kas placebo kontrolētos pētījumos tika ārstēti ar bempedoīnskābi, 2098 (58%) pacienti bija > 65 gadus veci. Starp šiem pacientiem un jaunākiem pacientiem netika novērotas vispārējas drošuma vai efektivitātes atšķirības.



Bempedoīnskābes farmakokinētiku neietekmēja pacientu vecums, dzimums vai rase. Statistiski nozīmīgs kovariāts bija ķermeņa masa. Ķermeņa masas zemākā kvartile (< 73 kg) tika saistīta ar aptuveni 30% lielāku iedarbību. Iedarbības palielinājums nebija klīniski nozīmīgs, un netiek ieteikts pielāgot devu, ņemot vērā ķermeņa masu.

### Ezetimibs

#### Geriatrija

Vairāku devu pētījumā ar ezetimibu, lietojot 10 mg vienu reizi dienā 10 dienas, kopējā ezetimiba koncentrācija plazmā bija aptuveni 2 reizes augstāka gados vecākiem ( $\geq 65$  gadi) veselīgiem cilvēkiem, salīdzinot ar jaunākiem cilvēkiem. ZBL-H samazināšanās un drošuma profils gados vecākiem un gados jaunākiem pētījuma dalībniekiem, kuri ārstēti ar ezetimibu, ir līdzīgs.

#### Dzimums

Kopējā ezetimiba koncentrācija plazmā sievietēm ir nedaudz augstāka nekā vīriešiem (aptuveni par 20%). ZBL-H samazināšanās un drošuma profils vīriešiem un sievietēm, kas ārstēti ar ezetimibu, ir līdzīgs.

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

#### Nustendi

Vienlaicīga bempedoīnskābes lietošana ar ezetimiba devām žurkām, ja sistēmiskā kopējā iedarbība > 50 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību cilvēkam, nemainīja ne bempedoīnskābes, ne ezetimiba toksikoloģisko profilu. Bempedoīnskābe kombinācijā ar ezetimibu nemainīja bempedoīnskābes vai ezetimiba ietekmi uz embriju un augļa attīstības profilu.

#### Bempedoīnskābe

Standarta genotoksicitātes pētījumu kopumā nav identificēta bempedoīnskābes iespējamā mutagenitāte vai klastogenitāte. Pilna mūža kancerogenitātes pētījumos ar grauzējiem bempedoīnskābe palielināja hepatocelulāro un vairogdziedzera folikulu audzēju sastopamību žurku tēviņiem un hepatocelulāru audzēju sastopamību peļu tēviņiem. Šie ir bieži sastopami audzēji, kas novēroti grauzēju mūža biotestos, un audzēju ģenēzes mehānisms ir sekundārs grauzējiem specifiskai PPAR alfa aktivācijai, tāpēc šie audzēji netiek uzskatīti par risku cilvēkam.

Palielināts aknu svars un hepatocelulārā hipertrofija tika novērota tikai žurkām, un tā tika daļēji novērsta pēc 1 mēneša atveseļošanās perioda, saņemot  $\geq 30$  mg/kg dienā jeb 4 reizes lielāku devu nekā cilvēkam, lietojot 180 mg. Abām sugām, lietojot panesamas devas, tika novērotas atgriezeniskas, ne nevēlamas laboratorisko rādītāju izmaiņas, kas liecināja par šo ietekmi uz aknām, eritrocītu un koagulācijas rādītāju samazināšanos, kā arī urīnvielas slāpekļa un kreatinīna līmeņa paaugstināšanos. Nevēlamās atbildes reakcijas deva, kas neizraisa novērojamas blakusparādības (*no observed adverse effect level*, NOAEL), hroniskajos pētījumos bija 10 mg/kg dienā un 60 mg/kg dienā, kas bija saistīta ar zemāku iedarbību un 15 reizes augstāku iedarbību nekā cilvēkam, lietojot 180 mg, attiecīgi žurkām un pērtiķiem.

Bempedoīnskābe nebija teratogēna vai toksiska embrijiem vai augļiem, lietojot grūsnēm trušiem devās līdz 80 mg/kg dienā jeb 12 reizes pārsniedzot sistēmisko iedarbību cilvēkiem, lietojot 180 mg. Grūsnām žurkām, kurām organoģenēzes laikā deva bempedoīnskābi devā 10, 30 un 60 mg/kg dienā, bija samazināts dzīvotspējīgo augļu skaits un samazināts augļa ķermeņa svars, lietojot  $\geq 30$  mg/kg dienā jeb 4 reizes pārsniedzot sistēmisko iedarbību cilvēkiem, lietojot 180 mg. Palielinātu augļa skeleta atražu (saliectas lāpstiņas un ribas) sastopamību novēroja pie visām devām, pie iedarbības, kas bija mazāka par sistēmisko iedarbību cilvēkam, lietojot 180 mg. Pētījumā par pirms un pēcdzemdību attīstību grūsnām žurkām, kas saņēma bempedoīnskābi devā 5, 10, 20 un 30 mg/kg dienā visā grūsnības un laktācijas laikā, tika novērota negatīva ietekme uz mātīti, lietojot  $\geq 20$  mg/kg dienā, un samazinājās dzīvi dzimušo mazuļu skaits, mazuļu dzīvildze, augšanas, mācīšanās un atmiņas rādītāji,

lietojot  $\geq 10$  mg/kg dienā, ar iedarbību mēģīti, lietojot devu 10 mg/kg dienā, kas ir mazāk nekā iedarbība cilvēkiem, lietojot 180 mg.

Bempedoīnskābes ievadīšana žurku tēviņiem un mātītēm pirms pārošanās un līdz 7. grūsnības dienai mātītēm izraisīja meklēšanas cikla izmaiņas, dzelteno ķermeņu un implantāciju skaita samazināšanos pie devas  $\geq 30$  mg/kg dienā, neietekmējot tēviņu un mātīšu auglību vai spermas rādītājus pie devas 60 mg/kg dienā (attiecīgi 4 un 9 reizes pārsniedzot sistēmisko iedarbību cilvēkiem, lietojot 180 mg).

### Ezetimibs

Pētījumos ar dzīvniekiem par ezetimiba hronisko toksicitāti nekonstatēja toksiskās ietekmes mērķa orgānus. Suņiem, kuri četras nedēļas tika ārstēti ar ezetimibu ( $\geq 0,03$  mg/kg dienā), holesterīna koncentrācija žultspūšļa izvadkanālā žultī palielinājās ar koeficientu 2,5–3,5. Tomēr gadu ilgā pētījumā ar suņiem, lietojot devas līdz 300 mg/kg dienā, netika novērots holelitiāzes vai citas hepatobiliāras iedarbības sastopamības pieaugums. Šo datu nozīmīgums cilvēkiem nav zināms. Nevar izslēgt litogēno risku, kas saistīts ar ezetimiba terapeitisku lietošanu.

Vienlaicīgas lietošanas pētījumos ar ezetimibu un statīniem novērotā toksiskā iedarbība būtībā bija tāda, kāda parasti tiek saistīta ar statīniem. Daži no toksiskajiem efektiem bija izteiktāki nekā tie, kas novēroti ārstēšanas laikā tikai ar statīniem. Tas saistāms ar farmakokinētisko un farmakodinamisko mijiedarbību vienlaikus lietoju zāļu terapijā. Žurkām miopātijas radās tikai pēc tādu devu iedarbības, kas vairākas reizes pārsniedza terapeitisko devu cilvēkam (aptuveni 20 reizes lielākas par statīnu AUC līmeni un 500 līdz 2000 reizes lielākas par aktīvo metabolītu AUC līmeni).

Vairākos *in vivo* un *in vitro* testos ezetimibs, lietojot vienu pašu vai vienlaikus ar statīniem, neuzrādīja iespējamu genotoksicitāti. Ezetimiba ilgtermiņa kancerogenitātes testi bija negatīvi.

Ezetimibs neietekmēja žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti, netika konstatēts, ka tas ir teratogēns žurkām vai trušiem, un tas neietekmēja prenatalo vai postnatalo attīstību. Ezetimibs šķērsoja placentāro barjeru grūsnām žurkām un trušiem, lietojot vairākas devas pa 1000 mg/kg dienā. Ezetimiba vienlaicīga lietošana ar statīniem nebija teratogēna žurkām. Grūsniem trušiem tika novēroti daži skeleta deformāciju (saauguši krūši un jostas skriemeļi, samazināts jostas skriemeļu skaits) gadījumi. Ezetimiba un lovastatīna vienlaicīga lietošana izraisīja embrija bojāeju.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts  
Mikrokristāliskā celuloze (E460)  
Nātrija cietes glikolāts (A tips)  
Hidroksiopropilceluloze (E463)  
Magnija stearāts (E470b)  
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)  
Nātrija laurilsulfāts (E487)  
Povidons (K30) (E1201)

#### Tabletes apvalks

Daļēji hidrolizēts polivinilspirts (E1203)  
Talks (E553b)  
Titāna dioksīds (E171)  
Indigo karmīna alumīnija laka (E132)  
Glicerīna monokaprīlkaprāts

Nātrija laurilsulfāts (E487)  
Briljanzilā FCF alumīnija laka (E133)

## **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

36 mēneši

## **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**

Polivinilhlorīda (PVH)/PHTFE/alumīnija blisteri.  
Iepakojumi pa 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 vai 100 apvalkotajām tabletēm.  
Polivinilhlorīda (PVH)/PHTFE/alumīnija perforēti dozējamo vienību blisteri.  
Iepakojumi pa 10 x 1, 50 x 1 vai 100 x 1 apvalkotajai tabletei.

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**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Munich  
Vācija

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

EU/1/20/1424/001 - 011

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

Reģistrācijas datums: 27/03/2020

## **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(-I), 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(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Vācija

## **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 atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē. Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **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

### ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nustendi 180 mg/10 mg apvalkotās tabletes  
*bempedoic acid / ezetimibe*

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

Katra tablete satur 180 g bempedoīnskābes un 10 mg ezetimiba.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

10 apvalkotās tabletes

14 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

84 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

98 apvalkotās tabletes

100 apvalkotās tabletes

10 x 1 apvalkotā tablete

50 x 1 apvalkotā tablete

100 x 1 apvalkotā tablete

#### 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**

Derīgs līdz

**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**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 Munich,  
Vācija

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

EU/1/20/1424/001 10 apvalkotās tabletes  
EU/1/20/1424/007 14 apvalkotās tabletes  
EU/1/20/1424/002 28 apvalkotās tabletes  
EU/1/20/1424/003 30 apvalkotās tabletes  
EU/1/20/1424/008 84 apvalkotās tabletes  
EU/1/20/1424/004 90 apvalkotās tabletes  
EU/1/20/1424/005 98 apvalkotās tabletes  
EU/1/20/1424/006 100 apvalkotās tabletes  
EU/1/20/1424/009 10 x 1 apvalkotā tablete  
EU/1/20/1424/010 50 x 1 apvalkotā tablete  
EU/1/20/1424/011 100 x 1 apvalkotā tablete

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

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

Nustendi 180 mg/10 mg

**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**  
**BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nustendi 180 mg/10 mg apvalkotās tabletes  
*bempedoic acid / ezetimibe*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Daiichi-Sankyo (logotips)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Nustendi 180 mg/10 mg apvalkotās tabletes *bempedoic acid / ezetimibe*



#### **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 vai farmaceitam.
- 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 iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

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

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

##### **Kas ir Nustendi un kā tas darbojas**

Nustendi ir zāles, kas pazemina “sliktā” holesterīna (saukta arī par ZBL holesterīnu), tauku veida, līmeni asinīs.

Nustendi satur divas aktīvās vielas, kas divējādi samazinās holesterīna līmeni:

- bempedoīnskābe samazina holesterīna veidošanos aknās un palielina ZBL holesterīna izvadīšanu no asinīm;
- ezetimībs iedarbojas zarnās, samazinot no uztura uzsūktā holesterīna daudzumu.

##### **Kādam nolūkam Nustendi lieto**

Nustendi lieto pieaugušajiem ar primāro hiperholesterinēmiju vai jauktu dislipidēmiju — tie ir stāvokļi, kas izraisa augstu holesterīna līmeni asinīs. Šīs zāles lieto papildus holesterīna līmeni samazinošai diētai.

Nustendi lieto:

- ja Jūs lietojat statīnu (piemēram, simvastatīnu, bieži lietotas zāles augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai) kopā ar ezetimību un tie pietiekami nesamazina ZBL holesterīna līmeni;
- ja Jūs lietojat ezetimību un tas pietiekami nesamazina ZBL holesterīna līmeni;
- lai aizstātu bempedoīnskābi un ezetimību, ja Jūs šīs zāles lietojat kā atsevišķas tabletes.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Nustendi lietošanas

### Nelietojiet Nustendi šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret bempedoīnskābi, ezetimibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs esat grūtniece;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti;
- ja Jūs lietojat vairāk nekā 40 mg simvastatīna (citas zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai) dienā;
- ar statīnu, ja Jums patlaban ir aknu darbības traucējumi.
- Nustendi satur ezetimibu. Lietojot Nustendi kopā ar statīnu, Jums ir jāizlasa arī informācija, kas attiecas uz ezetimibu un ir ietverta šī konkrētā statīna lietošanas instrukcijā.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Nustendi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir bijusi podagra;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi. Šādā gadījumā Nustendi lietošana nav ieteicama.

Pirms Nustendi lietošanas sākuma kopā ar statīnu ārstam ir Jums jāveic asins analīzes. Tas nepieciešams, lai pārbaudītu, cik labi funkcionē Jūsu aknas.

### Bērni un pusaudži

Nedodiet Nustendi bērniem un pusaudžiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem. Šajā vecuma grupā Nustendi nav pētīts.

### Citas zāles un Nustendi

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jo īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat zāles, kas satur kādu no šīm aktīvajām vielām:

- atorvastatīns, fluvastatīns, pitavastatīns, pravastatīns, rosuvastatīns, simvastatīns (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai; tās sauc par statīniem). Vienlaikus lietojot statīnu un Nustendi, var paaugstināties muskuļu slimības risks. Nekavējoties pastāstiet ārstam par jebkurām neizskaidrojamām muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu;
- bosentāns (lieto, lai kontrolētu slimību, ko sauc par plaušu artērijas hipertensiju);
- fimasartāns (lieto, lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu un sirds mazspēju);
- asunaprevīrs, glekaprevīrs, grazoprevīrs, voksilaprevīrs (lieto C hepatīta ārstēšanai);
- fenofibrāts (arī lieto holesterīna līmeņa samazināšanai). Informācija par Nustendi un holesterīna līmeni samazinošo zāļu, ko sauc par fibrātiem, lietošanas ietekmi nav zināma;
- ciklosporīns (bieži lieto pacientiem pēc orgānu transplantācijas);
- holestiramīns (arī lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai), jo tas ietekmē ezetimiba iedarbību;
- zāles, lai novērstu asins recekļu veidošanos, piemēram, varfarīns, acenokumarols, fluindions un fenprokumons.

### Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet šīs zāles, ja Jūs esat grūtniece, plānojat grūtniecību vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, jo pastāv iespēja, ka tās var kaitēt vēl nedzimušajam bērnam. Ja, lietojot šīs zāles, Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties sazinieties ar ārstu un pārtrauciet Nustendi lietošanu.

- **Grūtniecība**

Pirms ārstēšanas uzsākšanas Jums ir jāapliecina, ka Jūs neesat grūtniece un ka Jūs lietojat efektīvu kontracepcijas metodi atbilstoši ārsta norādījumiem. Ja Jūs lietojat kontracepcijas tabletes un piedzīvojat caurejas vai vemšanas epizodi, kas ilgst vairāk par 2 dienām, Jums jālieto cita kontracepcijas metode (piemēram, prezervatīvi, diafragma) 7 dienas pēc simptomu izzušanas.

Ja pēc ārstēšanas ar Nustendi uzsākšanas Jūs izlemjat, ka vēlaties, lai iestājas grūtniecība, pastāstiet par to ārstam, jo tādā gadījumā ir jāmaina ārstēšanas veids.

- **Barošana ar krūti**

Nelietojiet Nustendi, ja barojat bērnu ar krūti, jo nav zināms, vai Nustendi izdalās pienā.

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

Nustendi maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Tomēr dažiem cilvēkiem pēc Nustendi lietošanas var būt reibonis. Ja uzskatāt, ka Jūsu spēja reaģēt ir pavājināta, izvairieties no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

### **Nustendi satur laktozi un nātriju**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Nustendi**

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

Ieteicamā deva ir viena tablete vienreiz dienā.

Ja lietojat holestiramīnu, lietojiet Nustendi vai nu vismaz 2 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc holestiramīna lietošanas.

Norijiet tableti veselu reizē ar ēdienu vai starp ēdienreizēm.

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

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Nustendi**

Ja esat aizmirsis:

- šīs dienas devu un pamanāt to pēcpusdienā, lietojiet izlaisto devu un nākamajā dienā lietojiet nākamo devu ierastajā laikā;
- iepriekšējās dienas devu, lietojiet tableti ierastajā laikā, nelietojot dubultu devu aizmirstās vietā.

### **Ja pārtraucat lietot Nustendi**

Nepārtrauciet lietot Nustendi bez ārsta atļaujas, jo tad var atkal paaugstināties holesterīna līmenis.

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.

**Nekavējoties sazinieties ar ārstu**, ja Jums parādās kāda no šīm nopietnajām blakusparādībām (biežums nav zināms):

- muskuļu sāpes vai vājums;
- dzeltenīga āda vai acu āboli, sāpes vēderā, tumšs urīns, pietūkušas potītes, samazināta ēstgriba un noguruma sajūta, kas var būt aknu darbības traucējumu pazīmes;
- alerģiskas reakcijas, tostarp izsitumi un nātrene, piepacelti sarkani izsitumi, dažkārt ar mērķa formas bojājumiem (daudzformu eritēma);
- žultsakmeņi vai žultspūšļa iekaisums (kas var izraisīt sāpes vēderā, sliktu dūšu, vemšanu), aizkuņģa dziedzera iekaisums, bieži ar stiprām sāpēm vēderā;
- trombocītu skaita samazināšanās, kas var izraisīt zilumu veidošanos/asiņošanu (trombocitopēnija).

Citām blakusparādībām var būt šāds biežums:

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināts eritrocītu skaits (anēmija);
- pazemināts hemoglobīna līmenis (olbaltumviela eritrocītos, kas pārnēsā skābekli);
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs, podagra;
- samazināta ēstgriba;
- reibonis, galvassāpes;
- paaugstināts asinsspiediens;
- klepus;
- aizcietējums, caureja, sāpes vēderā;
- slikta dūša;
- sausa mute;
- vēdera pūšanās un gāzu uzkrāšanās, kuņģa gļotādas iekaisums (gastrīts);
- asins analīžu rezultāti, kas liecina par aknu patoloģiju;
- muskuļu spazmas, muskuļu sāpes, sāpes plecos, kājās vai rokās, muguras sāpes, asins analīžu rezultāti, kas parāda kreatīnkināzes līmeņa paaugstināšanos (laboratorisks tests muskuļu bojājumu noteikšanai), muskuļu vājums, locītavu sāpes (artralģija);
- paaugstināts kreatinīna un urīnvielas slāpekļa līmenis asinīs (laboratoriskie testi nieru funkcijas noteikšanai);
- neparasts nogurums vai vājums.

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- karstuma viļņi;
- sāpes vēdera augšdaļā, grēmas, gremošanas traucējumi;
- nieze;
- kāju un roku pietūkums;
- sāpes kaklā, sāpes krūškurvī, sāpes;
- samazināts glomerulu filtrācijas ātrums (veids, kā izmērīt nieru darbību).

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- tirpšanas sajūta;
- depresija;
- elpas trūkums.



## Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. 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 Nustendi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc EXP / Derīgs līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

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

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Nustendi satur

- Aktīvās vielas ir bempedoīnskābe un ezetimibs. Katra apvalkotā tablete satur 180 mg bempedoīnskābes un 10 mg ezetimiba.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktā sadaļu “Nustendi satur laktozi un nātriju”);
  - mikrokristāliskā celuloze (E460);
  - nātrija cietes glikolāts (A tips) (skatīt 2. punktā sadaļu “Nustendi satur laktozi un nātriju”);
  - hidroksipropilceluloze (E463);
  - magnija stearāts (E470b);
  - koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551);
  - nātrija laurilsulfāts (E487) (skatīt 2. punktā sadaļu “Nustendi satur laktozi un nātriju”);
  - povidons (K30) (E1201);
  - daļēji hidrolizēts polivinilspirts (E1203), talka (E553b), titāna dioksīds (E171), indigo karmīna alumīnija laka (E132), glicerīna monokaprīlkaprāts, briljanzilā FCF alumīnija laka (E133).

### Nustendi ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes ir zilas, ovālas formas, ar iespaidumu “818” vienā pusē un “ESP” otrā pusē. Tabletes izmēri: 15 mm × 7 mm × 5 mm.

Nustendi tiek piegādāts plastmasas/alumīnija blisteros kastītēs pa 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 vai 100 apvalkotajām tabletēm vai dozējamu vienību blisteros kastītēs pa 10 x 1, 50 x 1 vai 100 x 1 apvalkotajai tabletei.

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Munich  
Vācija

**Ražotājs**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Vācija

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

**België/Belgique/Belgien**

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A  
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

**България**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
тел.: +49-(0) 89 7808 0

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111

**Danmark**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tlf: +49-(0) 89 7808 0

**Deutschland**

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Eesti**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Ελλάδα**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Τηλ: +49-(0) 89 7808 0

**España**

Daiichi Sankyo España, S.A.  
Tel: +34 91 539 99 11

**France**

Daiichi Sankyo France S.A.S.  
Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60

**Hrvatska**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Ireland**

Daiichi Sankyo Ireland Ltd  
Tel: +353-(0) 1 489 3000

**Ísland**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Sími: +49-(0) 89 7808 0

**Italia**

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.  
Tel: +39-06 85 2551

**Κύπρος**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Τηλ: +49-(0) 89 7808 0

**Latvija**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Lietuva**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Luxembourg/Luxemburg**

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A  
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

**Magyarország**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel.: +49-(0) 89 7808 0

**Malta**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Nederland**

Daiichi Sankyo Nederland B.V.  
Tel: +31-(0) 20 4 07 20 72

**Norge**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tlf: +49-(0) 89 7808 0

**Österreich**

Daiichi Sankyo Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 485 86 42 0

**Polska**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel.: +49-(0) 89 7808 0

**Portugal**

Daiichi Sankyo Portugal, Unip. LDA  
Tel: +351 21 4232010

**România**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Slovenija**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010

**Suomi/Finland**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Puh/Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Sverige**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. gada mēnesis}.

**Citi informācijas avoti**

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