

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nustendi 180 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 180 mg bempedono rūgšties ir 10 mg ezetimibo.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje 180 mg/10 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 71,6 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Mėlyna, ovali, maždaug 15,00 mm × 7,00 mm × 5,00 mm dydžio plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „818“, o kitoje – „ESP“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Nustendi skirtas suaugusiųjų, sergančių pirmine (heterozigotine šeimine ir nešeimine) hipercholesterolemija arba mišria dislipidemija, papildomam gydymui kartu su dieta:

- derinyje su statinų grupės vaistiniu preparatu pacientams, kuriems nepavyksta pakankamai sumažinti mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio koncentracijos vartojant didžiausią toleruojamą statinų grupės vaistinio preparato dozę kartu su ezetimibu (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius);
- monoterapija pacientams, kurie netoleruoja arba kuriems negalima vartoti statinų ir kuriems nepavyksta pakankamai sumažinti MTL cholesterolio koncentracijos vartojant vieną ezetimibą;
- pacientams, kurie jau gydomi atskiromis tabletėmis vartojamų bempedono rūgšties ir ezetimibo deriniu su statinų grupės vaistiniu preparatu arba be jo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama Nustendi dozė yra viena plėvele dengta 180 mg/10 mg tabletė, vartojama kartą per parą.

Vartojimas kartu su tulžies rūgščių sekvestrantais

Nustendi reikia vartoti likus ne mažiau kaip 2 valandoms iki tulžies rūgščių sekvestrantų grupės vaistinio preparato vartojimo arba praėjus bent 4 valandoms po jo vartojimo.

Tuo pat metu taikomas gydymas simvastatinu

Kai Nustendi skiriamas kartu su simvastatinu, simvastatino dozė turi būti apribota iki 20 mg per parą (arba 40 mg per parą – sunkia hipercholesterolemija sergantiems ir didelės širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų rizikos grupės pacientams, kuriems nepavyko pasiekti atitinkamų gydymo tikslų vartojant mažesnes dozes ir kai nauda, manoma, yra didesnė už galimą riziką) (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams koreguoti vaistinio preparato dozės nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, koreguoti vaistinio preparato dozės nereikia. Duomenų apie pacientus su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kai apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) yra < 30 ml/min./1,73 m²), yra nedaug, o bempedono rūgšties tyrimų su pacientais, kuriems diagnozuota galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) ir taikoma dializė, neatlikta. Skiriant Nustendi šiems pacientams, gali reikėti papildomai stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), koreguoti vaistinio preparato dozės nereikia. Dėl nežinomo padidėjusios ezetimibo ekspozicijos poveikio gydymas Nustendi nerekomenduojamas pacientams, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) arba sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Nustendi saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Plėvele dengtas tabletes reikia vartoti po vieną per burną, pavalgius arba nevalgius. Tabletę reikia nuryti nesmulkintą.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).
- Žindymas (žr. 4.6 skyrių).
- Vartojimas kartu su simvastatinu po > 40 mg per parą doze (žr. 4.2, 4.4 ir 4.5 skyrių).
- Vartojimas kartu su statinų grupės vaistiniu preparatu pacientams, kuriems diagnozuota aktyvi kepenų liga arba dėl neaiškių priežasčių nuolat padidėjęs transaminazių aktyvumas serume.
- Jeigu Nustendi skiriamas kartu su statinų grupės vaistiniu preparatu, susipažinkite su informacija, pateikta to konkretaus statinų grupės vaistinio preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Galima miopatijos rizika tuo pat metu vartojant statinus

Vartojant bempedono rūgštį, didėja statinų koncentracija plazmoje (žr. 4.5 skyrių). Statinai retkarčiais sukelia miopatiją. Retais atvejais miopatija gali pasireikšti rbdomiolizės forma su mioglobinurijos sukeltu ūminiu inkstų nepakankamu arba be jo ir gali sukelti paciento mirtį. Poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie vartojant ezetimibą nustatytus labai retus miopatijos ir rbdomiolizės atvejus. Dauguma pacientų, kuriems išsivystė rbdomiolizė, kartu su ezetimibu vartojo statinų grupės vaistinį preparatą.

Reikia stebėti, ar pacientams, kurie vartoja Nustendi papildomam gydymui kartu su statinų grupės vaistiniu preparatu, nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų, siejamų su didelių statinų dozių vartojimu. Visus pacientus, kurie vartoja Nustendi kartu su statinų grupės vaistiniu preparatu, reikia informuoti apie galimą padidėjusią miopatijos riziką ir nurodyti kuo skubiau pranešti, jeigu pasireiškia nepaaiškinamas raumenų skausmas, raumenų jautrumas (liečiant arba spaudžiant juntamas skausmas) arba raumenų silpnumas. Jeigu tokie simptomai pasireiškia pacientui vartojant Nustendi ir statinų grupės vaistinį preparatą, reikia įvertinti galimybę sumažinti paskirtą didžiausią to paties statinų grupės vaistinio preparato dozę arba skirti kitą statinų grupės vaistinį preparatą arba nutraukti Nustendi vartojimą ir pradėti gydymą kitu lipidų kiekį mažinančiu vaistiniu preparatu, atidžiai stebint lipidų kiekį ir, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų. Jeigu miopatija patvirtinama nustačius > 10 kartų viršutinę normos ribą (VNR) viršijantį kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumą, reikia nedelsiant nutraukti Nustendi ir bet kokio statinų grupės vaistinio preparato, kurį pacientas vartoja kartu su šiuo vaistiniu preparatu, vartojimą.

Pranešimai apie vartojant bempedono rūgštį pacientams, kurie vartojo 40 mg simvastatino dozę, išsivysčiusį miozită, kai KFK kiekis > 10 kartų viršijo VNR, buvo reti. Kartu su Nustendi negalima vartoti > 40 mg simvastatino paros dozės (žr. 4.2 ir 4.3 skyrių).

Padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija serume

Vartojant bempedono rūgštį, dėl pernašos baltymo OAT2 slopinimo inkstų kanalėliuose gali padidėti šlapimo rūgšties koncentracija serume, taip pat gali išsivystyti arba paūmėti hiperurikemija ir greičiau išsivystyti podagra pacientams, kuriems praityje buvo diagnozuota podagra arba kurie yra linkę į podagrą (žr. 4.8 skyrių). Gydymą Nustendi reikia nutraukti, jeigu pacientui išsivysto hiperurikemija ir kartu pasireiškia podagros simptomų.

Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

Klinikinių tyrimų metu nustatyta atveju, kai vartojant bempedono rūgštį kepenų fermentų alaninaminotransferazės (ALT) ir aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas daugiau kaip 3 kartus viršijo VNR. Šių rodiklių padidėjimas nepasireiškė jokiais simptomais ir pacientams nesukėlė nei bilirubino kiekio padidėjimo iki ≥ 2 kartų virš VNR, nei cholestazės. Tęsiant gydymą arba gydymą nutraukus, atsistatė pirminiai ALT ir AST rodikliai. Atliekant kontroliuojamus tyrimus su pacientais, kurie tuo pat metu vartojo ezetimibo ir statino, nustatytas padidėjęs transaminazių aktyvumas (≥ 3 kartus virš VNR). Pradedant gydymą, reikia atlikti tyrimus kepenų funkcijai įvertinti. Jeigu padidėjęs transaminazių aktyvumas išlieka > 3 kartus viršijantis VNR, gydymą Nustendi reikia nutraukti (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Sukaupta nedaug patirties, susijusios su pacientų, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai aGFG < 30 ml/min./1,73 m²), gydymu bempedono rūgštimi, o bempedono rūgšties poveikio tyrimų su GSIL sergančiais pacientais, kuriems taikoma dializė, neatlikta (žr. 5.2 skyrių). Skiriant Nilemdo šiems pacientams, gali reikėti papildomai stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų.

Sutrikusi kepenų funkcija

Dėl nežinomo padidėjusios ezetimibo ekspozicijos poveikio pacientams, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B ir C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), Nustendi nerekomenduojama vartoti šiems pacientams (žr. 5.2 skyrių).

Fibratai

Kartu su fibratais vartojamo ezetimibo saugumas ir veiksmingumas neištirti. Jeigu įtariama, kad Nustendi ir fenofibratą vartojančiam pacientui išsivystė cholelitiazė, reikia atlikti tulžies pūslės tyrimus ir nutraukti gydymą šiuo vaistiniu preparatu (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Ciklosporinas

Reikia būti atsargiems ciklosporiną vartojančius pacientus pradėdant gydyti Nustendi. Reikia stebėti ciklosporino koncentraciją Nustendi ir ciklosporiną vartojančių pacientų kraujyje (žr. 4.5 skyrių).

Antikoaguliantai

Jeigu Nustendi skiriamas pacientams, vartojantiems varfariną, kitų kumarinų grupės antikoagulantų arba fluindioną, reikia dažnai tikrinti tarptautinį normalizuotą santykį (angl. *International Normalised Ratio, INR*) (žr. 4.5 skyrių).

Kontracepcija

Gydymo metu vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Reikia informuoti pacientes, kad, planuodamos pastoti, jos turi nutraukti Nustendi vartojimą prieš nustodamos naudoti kontracepcijos priemones.

Pagalbinės medžiagos

Nustendi sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato 180 mg/10 mg plėvele dengtoje tabletėje (paros dozėje) yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Konkrečių farmakokinetinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su Nustendi neatlikta. Atliekant tyrimus su bempedono rūgštimi arba ezetimibu nustatyta sąveika su kitais vaistiniais preparatais parodė, kokia sąveika su kitais vaistiniais preparatais gali pasireikšti vartojant Nustendi.

Kitų vaistinių preparatų poveikis atskiroms Nustendi veikliosioms medžiagoms

Fibratai

Tuo pat metu vartojant fenofibrato arba gemfibrozilio, nedaug padidėjo bendra ezetimibo koncentracija (atitinkamai maždaug 1,5 ir 1,7 karto). Fenofibratas gali padidinti į tulžį išsiskiriančio cholesterolio kiekį, dėl to gali išsivystyti cholelitiazė. Atliekant ikiklinikinį tyrimą su šunimis, vartojant ezetimibą padidėjo cholesterolio kiekis tulžyje (žr. 5.3 skyrių). Negalima atmesti galimybės, kad gydymas Nustendi susijęs su tulžies akmenų susidarymo rizika.

Jeigu įtariama, kad Nustendi ir fenofibratą vartojančiam pacientui išsivystė cholelitiazė, reikia atlikti tulžies pūslės tyrimus ir įvertinti galimybę skirti gydymą kitu lipidų kiekį mažinančiu vaistiniu preparatu (žr. 4.4 skyrių).

Ciklosporinas

Atliekant tyrimą su aštuoniais nekintamą ciklosporino dozę vartojančiais pacientais, kuriems buvo persodintas inkstas ir kurių kreatinino klirensas buvo > 50 ml/min., vartojant vieną 10 mg ezetimibo dozę, vidutinis bendro ezetimibo plotas po kreive (AUC) buvo 3,4 karto (2,3–7,9 karto) didesnis, palyginti su sveikais kontrolinės grupės tiriamaisiais (n = 17), kurie vartojo vieną ezetimibą atliekant

kitą tyrimą. Atliekant dar kitą tyrimą, pacientui, kuriam buvo diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir persodintas inkstas, ir kuris vartojo ciklosporiną ir daugelį kitų vaistinių preparatų, nustatyta bendra ezetimibo ekspozicija buvo 12 kartų didesnė, nei nustatyta kontroliniams tiriamiesiems, kurie vartojo vieną ezetimibą. Atliekant dviejų etapų kryžminį tyrimą su dvylika sveikų tiriamųjų, 8 dienas vartojant 20 mg ezetimibo dozę ir 7-ą dieną išgėrus vieną 100 mg ciklosporino dozę, ciklosporino AUC padidėjo vidutiniškai 15 % (AUC pokytis svyravo nuo –10 % iki 51 %), palyginti su AUC, išgėrus vieną 100 mg ciklosporino dozę. Kontroliuojamų tuo pat metu vartojamo ezetimibo poveikio ciklosporino ekspozicijai tyrimų su pacientais, kuriems buvo persodintas inkstas, neatlikta. Reikia būti atsargiems ciklosporiną vartojančius pacientus pradėdant gydyti Nustendi. Reikia stebėti ciklosporino koncentraciją Nustendi ir ciklosporiną vartojančių pacientų kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Kolestiraminas

Tuo pat metu vartojant kolestiraminą, vidutinis bendro ezetimibo (ezetimibo ir ezetimibo gliukuronido) AUC sumažėjo maždaug 55 %. Gydymą kolestiraminu papildžius Nustendi, dėl jų sąveikos gali būti slopinamas laipsniškas mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) kiekio mažėjimas (žr. 4.2 skyrių).

Vaistinių preparatų sąveika, kurią lemia nešikliai

In vitro vaistinių preparatų sąveikos tyrimai leidžia manyti, kad bempedono rūgštis, taip pat jos aktyvusis metabolitas ir gliukuronidinė forma nėra medžiagų, kurios paprastai apibūdinamos kaip vaistinių preparatų nešikliai, substratai, išskyrus bempedono rūgšties gliukuronidą, kuris yra OAT3 substratas.

Probenecidas

Gliukuronido konjugacijos inhibitorius probenecidas buvo tiriamas siekiant įvertinti galimą šių inhibitorių įtaką bempedono rūgšties farmakokinetikai. Paskyrus 180 mg bempedono rūgšties dozę esant nuostoviai probenecido koncentracijai, bempedono rūgšties AUC padidėjo 1,7 karto, o bempedono rūgšties aktyviojo metabolito (ESP15228) AUC – 1,9 karto. Šie padidėjimai nėra kliniškai reikšmingi ir neturi įtakos rekomendacijoms dėl vaistinio preparato dozavimo.

Atskirų Nustendi veikliųjų medžiagų poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Statinai

Farmakokinetinė sąveika tarp bempedono rūgšties 180 mg dozės ir simvastatino 40 mg, atorvastatino 80 mg, pravastatino 80 mg ir rozuvastatino 40 mg dozių buvo tiriama atliekant klinikinius tyrimus. Suvartojus vieną simvastatino 40 mg dozę esant nuostoviai bempedono rūgšties koncentracijai vartojant 180 mg dozę, simvastatino rūgšties ekspozicija buvo 2 kartus didesnė. Kartu su bempedono rūgšties 180 mg doze pavartojus atorvastatino, pravastatino ir rozuvastatino (po vieną dozę), šių vaistinių preparatų ir (arba) jų pagrindinių metabolitų AUC padidėjo 1,4–1,5 karto. Didesni padidėjimai nustatyti, kai šie statinai buvo vartojami kartu su terapine doze viršijančia 240 mg bempedono rūgšties doze (žr. 4.4 skyrių).

Ezetimibą vartojant kartu su atorvastatinu, simvastatinu, pravastatinu, lovastatinu, fluvastatinu arba rozuvastatinu, kliniškai reikšminga farmakokinetinė sąveika nenustatyta.

Vaistinių preparatų sąveika, kurią lemia nešikliai

Esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, bempedono rūgštis ir jos gliukuronidas silpnai slopina OATP1B1 ir OATP1B3. Nustendi vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra OATP1B1 arba OATP1B3 substratai (pvz., bozentanu, fimasartanu, asunapreviru, glekapreviru, grazopreviru, voksilapreviru, ir tokiais statinais kaip atorvastatinas, pravastatinas, fluvastatinas, pitavastatinas, rozuvastatinas ir simvastatinas (žr. 4.4 skyrių)), šių vaistinių medžiagų koncentracija plazmoje gali padidėti.

Bempedono rūgštis *in vitro* slopina OAT2. Gali būti, kad būtent dėl šio mechanizmo šiek tiek padidėja kreatinino ir šlapimo rūgšties koncentracija serume (žr. 4.8 skyrių). Bempedono rūgščiai slopinant

OAT2, taip pat gali padidėti vaistinių preparatų, kurie yra OAT2 substratai, koncentracija plazmoje. Esant kliniškai reikšmingai koncentracijai, bempedono rūgštis taip pat gali silpnai slopinti OAT3.

Antikoagulantai

Atliekant tyrimą su dvylika sveikų suaugusių vyrų, tuo pat metu vartojamas ezetimibas (10 mg kartą per parą) neturėjo reikšmingos įtakos varfarino biologiniam įsisavinamumui ir protrombino laikui. Tačiau po vaistinio preparato patekimo į rinką gauta pranešimų apie pacientams, kurie vartojo varfariną arba fluindioną, padidėjusį *INR*, vartojant ezetimibą.

Jeigu Nustendi skiriamas pacientams, vartojantiems varfariną, kitų kumarinų grupės antikoagulantų arba fluindioną, reikia pakankamai dažnai tikrinti *INR* (žr. 4.4 skyrių).

Kita tirta sąveika

Bempedono rūgštis neturėjo įtakos geriamojo kontraceptiko su noretindronu ir etinilestradioliu farmakokinetikai. Atliekant klinikinius sąveikos tyrimus, ezetimibas neturėjo įtakos geriamųjų kontraceptikų etinilestradiolio ir levonorgestrelio farmakokinetikai. Bempedono rūgštis neturėjo įtakos nei metformino farmakokinetikai, nei jo farmakodinamikai.

Atliekant klinikinius sąveikos tyrimus, ezetimibas neturėjo įtakos kartu vartojamų dapsono, dekstrometorfano, digoksino, glipizido, tolbutamido ir midazolamo farmakokinetikai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nustendi negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Duomenų apie Nustendi vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti bempedono rūgšties tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Kadangi bempedono rūgštis slopina cholesterolio sintezę ir galimai slopina kitų cholesterolio darinių, kurie yra būtini normaliam vaisiaus vystymuisi, sintezę, nėščiąjų vartojamas Nustendi gali pakenkti vaisiui. Nustendi vartojimą reikia nutraukti iki pastojant arba tuoj pat, kai tik nustatomas nėštumas (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar bempedono rūgštis / metabolitai arba ezetimibas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimų sunkių nepageidaujamų reakcijų Nustendi vartojančioms moterims negalima žindyti savo kūdikių. Nustendi negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Duomenų apie Nustendi poveikį žmonių vaisingumui nėra. Remiantis su gyvūnais atliktais tyrimais, manoma, kad Nustendi neturi poveikio reprodukcijai arba vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nustendi gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Vairuojant transporto priemones arba valdant mechanizmus, reikia atsižvelgti į tai, kad gauta pranešimų apie vartojant bempedono rūgštį ir ezetimibą pasireiškusių svaigulį (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, yra hiperurikemija (4,7 %) ir vidurių užkietėjimas (4,7 %).

Atliekant jungtinius placebo kontroliuojamus bempedono rūgšties klinikinius tyrimus, nustatyta, kad bempedono rūgšties grupėje buvo daugiau pacientų nei placebo grupėje, kurie nutraukė gydymą dėl raumenų spazmų (0,7 % plg. su 0,3 %), viduriavimo (0,5 % plg. su < 0,1 %), galūnių skausmo (0,4 % plg. su 0 %) ir pykinimo (0,3 % plg. su 0,2 %), nors skirtumai tarp bempedono rūgšties ir placebo grupių nebuvo reikšmingi.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta vartojant Nustendi, nurodytos 1 lentelėje pagal organų sistemų klasę ir dažnį. Joje taip pat nurodytos kitos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta vartojant bempedono rūgštį arba ezetimibą, siekiant pateikti išsamesnę informaciją apie nepageidaujamas reakcijas, kurios gali pasireikšti vartojant Nustendi.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė (OSK)	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnio kategorija
Nustendi sukeltos nepageidaujamos reakcijos		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija Sumažėjusi hemoglobino koncentracija	Dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hiperurikemija ^a	Dažnas
	Sumažėjęs apetitas	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys Galvos skausmas	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Vidurių užkietėjimas Viduriavimas Pilvo skausmas Pykinimas Sausa burna Vidurių pūtimas (dujų kaupimasis) Gastritas	Dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėję kepenų funkcijos tyrimų rodikliai ^b	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas Raumenų spazmai Mialgija Galūnių skausmas Artralgija	Dažnas

Organų sistemų klasė (OSK)	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnio kategorija
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis Astenija	Dažnas
Kitos nepageidaujamos reakcijos, kurias sukelia bempedono rūgštis		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Podagra	Dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs aspartataminotferazės aktyvumas	Dažnas
	Padidėjęs alaninoaminotferazės aktyvumas	Nedažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Padidėjusi šlapalo koncentracija kraujyje Sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis	Nedažnas
Kitos nepageidaujamos reakcijos, kurias sukelia ezetimibas		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas, įskaitant išbėrimą, dilgėlinę, anafilaksiją ir angioneurozinę edemą	Dažnis nežinomas
Psichikos sutrikimai	Depresija	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Parestezija ^c	Dažnis nežinomas
Kraujagyslių sutrikimai	Kraujo samplūdis į veidą	Nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dispėja	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Dispepsija Gastroezofaginio reflukso liga	Nedažnas
	Pankreatitas	Dažnis nežinomas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs aspartataminotferazės aktyvumas Padidėjęs alaninaminotferazės aktyvumas Padidėjęs gama gliutamiltferazės aktyvumas	Nedažnas
	Hepatitas Cholelitiazė Cholecistitas	Dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežėjimas ^c	Nedažnas
	Daugiaformė eritema	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Padidėjęs KFK kiekis kraujyje	Dažnas
	Skausmas kaklo srityje Raumenų silpnumas ^c	Nedažnas
	Miopatija / rbdomiolizė	Dažnis nežinomas

Organų sistemų klasė (OSK)	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnio kategorija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Skausmas krūtinės srityje Skausmas Periferinė edema ^c	Nedažnas

- Hiperurikemija apima hiperurikemiją ir padidėjusią šlapimo rūgšties koncentraciją.
- Padidėję kepenų funkcijos tyrimų rodikliai apima padidėjusius kepenų funkcijos tyrimų rodiklius ir jų nukrypimus nuo normos.
- Kartu su statinų grupės vaistiniu preparatu vartojamo ezetimibo sukeltos nepageidaujamos reakcijos

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija serume

Vartojant Nustendi, galimai dėl to, kad bempedono rūgštis slopina OAT2 inkstų kanalėliuose, didėja šlapimo rūgšties koncentracija serume (žr. 4.5 skyrių). Vartojant Nustendi, 12-ą savaitę šlapimo rūgšties koncentracija buvo vidutiniškai 0,6 mg/dl (35,7 μmol/l) didesnė, nei prieš pradėdant vartoti šį vaistinį preparatą. Šlapimo rūgšties koncentracija serume paprastai padidėdavo per pirmas 4 gydymo savaites, o nutraukus gydymą sumažėdavo iki pradinio lygio. Vartojant Nustendi, negauta pranešimų apie podagros atvejus. Atliekant jungtinius placebo kontroliuojamus bempedono rūgšties tyrimus, podagra diagnozuota 1,4 % bempedono rūgštimi gydytų pacientų ir 0,4 % placebo vartojusių pacientų. Abiejose gydymo grupėse podagra buvo dažniau nustatoma tiems pacientams, kuriems praecityje buvo diagnozuota podagra ir (arba) kurių pradinė šlapimo rūgšties koncentracija viršijo VNR (žr. 4.4 skyrių).

Poveikis kreatinino koncentracijai serume ir šlapalo koncentracijai kraujyje

Vartojant Nustendi, padidėja kreatinino koncentracija serume ir šlapalo koncentracija kraujyje (angl. *blood urea nitrogen*, BUN) reikšmė. Vartojant Nustendi, 12-ą savaitę kreatinino koncentracija serume buvo vidutiniškai 0,02 mg/dl (1,8 μmol/l), o BUN – 2,7 mg/dl (1,0 mmol/l) didesnė, nei prieš pradėdant vartoti šį vaistinį preparatą. Kreatinino koncentracija serume ir BUN paprastai padidėdavo per pirmas 4 gydymo savaites, vėliau nekito, o nutraukus gydymą sumažėdavo iki pradinio lygio.

Nustatytas kreatinino koncentracijos serume padidėjimas gali būti susijęs su tuo, kad bempedono rūgštis slopina nuo OAT2 priklausomą kreatinino išsiskyrimą inkstų kanalėliuose (žr. 4.5 skyrių). Tai yra vaistinio preparato ir endogeninio substrato sąveika ir atrodo, kad tai nėra pablogėjusios inkstų funkcijos požymis. Į šį poveikį reikia atsižvelgti vertinant Nustendi gydomų pacientų apskaičiuotojo kreatinino klirenso pokyčius, ypač sergančiųjų ligomis arba vartojančiųjų vaistinius preparatus, dėl kurių būtina stebėti apskaičiuotąjį kreatinino klirensą.

Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

2,4 % Nustendi gydomų pacientų nustatytas ≥ 3 karto VNR viršijantis kepenų transaminazių (AST ir (arba) ALT) aktyvumo padidėjimas, placebo grupėje tokių pacientų nebuvo. Atliekant keturis kontroliuojamus bempedono rūgšties klinikinius tyrimus, padidėjęs (≥ 3 kartus virš VNR) kepenų transaminazių (AST ir (arba) ALT) aktyvumas nustatytas 0,7 % bempedono rūgštimi gydytų pacientų ir 0,3 % placebo vartojusių pacientų. Atliekant kontroliuojamus vaistinių preparatų derinio su ezetimibu klinikinius tyrimus, kurių metu ezetimibas pradėtas vartoti kartu su statinų grupės vaistiniu preparatu, pavartojus vaistinio preparato padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas (≥ 3 karto virš VNR) nustatytas 1,3 % pacientų, kurie buvo gydomi ezetimibu ir statiniais, ir 0,4 % pacientų, kurie buvo gydomi vien statiniais. Vartojant bempedono rūgštį arba ezetimibą ir padidėjus transaminazių aktyvumui, kitų sutrikusios kepenų funkcijos požymių nepasireiškė (žr. 4.4 skyrių).

Sumažėjusi hemoglobino koncentracija

Atliekant jungtinius placebo kontroliuojamus bempedono rūgšties tyrimus, nuo gydymo pradžios hemoglobino koncentracija ≥ 20 g/l sumažėjo ir žemiau apatinės normos ribos (ANR) nukrito 4,6 % bempedono rūgšties grupės pacientų ir 1,9 % placebo vartojusių pacientų. Hemoglobinas daugiau nei 50 g/l sumažėjo ir žemiau ANR nukrito panašiai tiek pat bempedono rūgštį ir placebo vartojusių pacientų (atitinkamai 0,2 % ir 0,2 % pacientų). Hemoglobino koncentracija paprastai sumažėdavo per pirmas 4 gydymo savaites, o nutraukus gydymą padidėdavo iki pradinio lygio. Iš pacientų, kurių

hemoglobino koncentracija iki pradant gydymą atitiko normos ribas, gydymo laikotarpiu hemoglobino koncentracija žemiau ANR nukrito 1,4 % bempedono rūgšties grupės pacientų ir 0,4 % placebo grupės pacientų. Anemija nustatyta 2,5 % bempedono rūgštimi gydytų pacientų ir 1,6 % pacientų, kurie vartojo placebo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus vaistinio preparato, pacientą reikia gydyti simptomiškai ir pagal poreikį reikia taikyti pagalbines priemones.

Bempedono rūgštis

Atliekant klinikinius tyrimus, pacientams buvo skiriamos iki 240 mg paros dozės (1,3 karto didesnės už patvirtintą rekomenduojamą dozę), bet dozę apribojančio toksiškumo požymių nenustatyta. Atliekant tyrimus su gyvūnais, esant ekspozicijai, kuri iki 14 kartų viršijo ekspoziciją, susidarantią vartojant bempedono rūgštį po 180 mg kartą per parą, nepageidaujamų reiškinių nenustatyta.

Ezetimibas

Atliekant klinikinius tyrimus, 15-ai sveikų tiriamųjų iki 14 dienų vartojant ezetimibą po 50 mg per parą ir 18-kai pirminė hipercholesterolemija sergančių pacientų iki 56 dienų vartojant ezetimibą po 40 mg per parą, pacientų, kuriems pasireiškė nepageidaujamų reiškinių, nepadaugėjo. Atliekant tyrimus su gyvūnais, toksinis ezetimibo poveikis žiurkėms ir pelėms pasireiškė po vienos geriamosios 5000 mg/kg dozės, o šunims – po vienos geriamosios 3000 mg/kg dozės.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – lipidus modifikuojantys vaistiniai preparatai kartu su kitais vaistiniais preparatais, ATC kodas – C10BA10.

Veikimo mechanizmas

Nustendi sudėtyje yra bempedono rūgšties ir ezetimibo – dviejų MTL-C mažinančių veikliųjų medžiagų, kurios dėl savo veikimo mechanizmų papildo viena kitos poveikį. Nustendi mažina padidėjusią MTL-C koncentraciją, dvejopai slopindamas cholesterolio sintezę kepenyse ir cholesterolio absorbciją žarnyne.

Bempedono rūgštis

Bempedono rūgštis yra adozintrifosfato citrato liazės (ATCL) inhibitorius, kuris mažina MTL-C koncentraciją, slopindamas cholesterolio sintezę kepenyse. ATCL yra fermentas, susidarantis prieš susidarant 3-hidroksi-3-metil-glutaril-kofermento A (HMG-CoA) reduktazei cholesterolio biosintezės reakcijų sekoje. Bempedono rūgštį turi aktyvinti kofermentas A (CoA), veikiant labai ilgos grandinės acil-CoA sintetazei I (ACSVL1), taip bempedono rūgštis virsta į ETC-1002-CoA. Didžiausia ACSVL1 raiška yra kepenyse, o ne skeleto raumenyse. ETC-1002-CoA slopinant ATCL, slopinama cholesterolio sintezė kepenyse, o skatinant mažo tankio lipoproteinų receptorių atsaką, mažėja MTL-C koncentracija kraujyje. Be to, ETC-1002-CoA slopinant ATCL, tuo pat metu slopinama kepenų riebalų rūgščių biosintezė.

Ezetimibas

Ezetimibas mažina cholesterolio kiekį kraujyje, slopindamas cholesterolio absorbciją plonojoje žarnoje. Nustatyta, kad molekulinis ezetimibo taikynys yra sterolių nešiklis, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), kuris dalyvauja vykstant cholesterolio ir fitosterolių absorbcijai žarnyne. Ezetimibas kaupiasi ant plonosios žarnos gaurelių ir slopina cholesterolio absorbciją, todėl iš žarnyno į kepenis patenka mažiau cholesterolio.

Farmakodinaminis poveikis

Hipercholesterolemija arba mišria dislipidemija sergantiems pacientams bempedono rūgšties ir ezetimibo derinį vartojant vieną ir kartu su kitais lipidų kiekį modifikuojančiais vaistiniais preparatais, mažėja MTL-C, ne didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (ne DTL-C), apolipoproteino B (apo B) ir bendro cholesterolio (BC) koncentracija.

Kadangi diabetu sergantiems pacientams kyla didesnė aterosklerozinės širdies ir kraujagyslių sistemos ligos rizika, į bempedono rūgšties klinikinius tyrimus buvo įtraukti cukriniu diabetu sergantys pacientai. Placebo vartojusių cukriniu diabetu sergančių pacientų HbA1c koncentracija buvo mažesnė (vidutiniškai 0,2 %). Diabetu nesergančių pacientų pogrupyje HbA1c koncentracijos skirtumo tarp vartojusių bempedono rūgštį ir placebo nenustatyta, hipoglikemijos atvejų skaičiaus skirtumų taip pat nenustatyta.

Širdies elektrofiziologija

Atliktas bempedono rūgšties poveikio QT intervalui tyrimas. 240 mg dozėmis (1,3 karto didesnėmis už patvirtintą rekomenduojamą dozę) vartojama bempedono rūgštis nesukelia kliniškai svarbaus QT intervalo pailgėjimo.

Ezetimibo arba sudėtinio vaistinio preparato Nustendi poveikis QT intervalui nevertintas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Nustatyta, kad vartojant ezetimibo 10 mg dozę, mažėja širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinų dažnis. Bempedono rūgšties poveikis sergamumui širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis ir su jomis susijusiam mirtingumui neištirtas.

Nustendi veiksmingumas buvo vertinamas atliekant jautrumo analizę, į kurią buvo įtraukti 301 paciento, kuriems gydymas taikytas atliekant tyrimą Nr. 1002-053, duomenys. Dėl sistemingo visų keturių vaistinių preparatų vartojimo nurodymų nesilaikymo į šią analizę nebuvo įtraukti visi 3 tyrimo centruose surinkti (81 paciento) duomenys. Tai buvo 4 grupių, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, paralelinių grupių, 12 savaičių trukmės tyrimas, kuriame dalyvavo didelės širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų rizikos grupei priskiriami ir hiperlipidemija sergantys pacientai. Pacientams atsitiktinės atrankos būdu, santykiu 2:2:2:1, kaip papildomas vaistinis preparatas kartu su gydymu didžiausia toleruojama statinų grupės vaistinio preparato doze, paskirta per burną vartojama Nustendi 180 mg/10 mg paros dozė (n = 86), bempedono rūgšties 180 mg paros dozė (n = 88), ezetimibo 10 mg paros dozė (n = 86) arba kartą per parą vartojamas placebo (n = 41). Gydymas didžiausia toleruojama statinų grupės vaistinio preparato doze galėjo apimti įvairius gydymo statiniais režimus, išskyrus vartojimą ne kasdien ir statinų nevartojimą. Pacientai buvo suskirstyti pagal širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų riziką ir pradinį gydymo statiniais intensyvumą. Pacientai, kurie vartojo 40 mg arba didesnes simvastatino paros dozes, nebuvo įtraukti į tyrimą.

Pagal konkrečius demografinius duomenis ir pradines ligos charakteristikas kiekvienai gydymo grupei priskirta po vienodai pacientų. Apskritai vidutinis pacientų amžius prieš pradėdant gydymą buvo 64 metai (nuo 30 iki 87 metų), 50 % pacientų buvo ≥ 65 metų amžiaus, 50 % buvo moterys, 81 % buvo baltaodžiai, 17 % – juodaodžiai, 1 % – azijiečiai ir 1 % – kitų rasių. Atsitiktinių imčių etape gydymas statiniais buvo taikomas 61 % Nustendi vartojančių pacientų, 69 % bempedono rūgštį vartojančių pacientų, 63 % ezetimibo vartojančių pacientų ir 66 % placebo vartojančių pacientų. Didelio intensyvumo gydymas statiniais buvo taikomas 36 % Nustendi vartojančių pacientų, 35 % bempedono rūgštį vartojančių pacientų, 29 % ezetimibo vartojančių pacientų ir 41 % placebo

vartojančių pacientų. Vidutinė pradinė MTL-C koncentracija buvo 149,7 mg/dl (3,9 mmol/l). Dauguma (94 %) pacientų dalyvavo tyrime iki jo pabaigos.

Palyginti su placebo, vartojant Nustendi, nuo gydymo pradžios iki 12-os savaitės MTL-C koncentracija reikšmingai sumažėjo (–38,0 %; 95 % PI: –46,5 %, –29,6 %; $p < 0,001$). Stipriausias MTL-C koncentraciją mažinantis poveikis pasireiškė 4-ą savaitę, o vaistinis preparatas išliko veiksmingas visą tyrimo laikotarpį. Nustendi taip pat reikšmingai sumažino ne DTL-C, apo B ir BC koncentraciją (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. Gydymo Nustendi poveikis didelės širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų rizikos grupei priskiriamų ir hiperlipidemija sergančių pacientų, kurie jau gydomi statiniais, lipidų rodikliams (vidutinis procentinis pokytis nuo gydymo pradžios iki 12-os savaitės)

	Nustendi 180 mg/10 mg n = 86	Bempedono rūgštis 180 mg n = 88	Ezetimibas 10 mg n = 86	Placebas n = 41
MTL-C, n	86	88	86	41
MK vidurkis (SP)	-36,2 (2,6)	-17,2 (2,5)	-23,2 (2,2)	1,8 (3,5)
ne DTL-C, n	86	88	86	41
MK vidurkis (SP)	-31,9 (2,2)	-14,1 (2,2)	-19,9 (2,1)	1,8 (3,3)
apo B, n	82	85	84	38
MK vidurkis (SP)	-24,6 (2,4)	-11,8 (2,2)	-15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
BC, n	86	88	86	41
MK vidurkis (SP)	-26,4 (1,9)	-12,1 (1,8)	-16,0 (1,6)	0,7 (2,5)

apo B = apolipoproteinas B; DTL-C = didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, MTL-C = mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; MK = mažiausi kvadratai; BC = bendras cholesterolis.

Jau vartojamas statinų grupės vaistinis preparatas: atorvastatinas, lovastatinas, pitavastatinas, pravastatinas, rozuvastatinas, simvastatinas.

Bempedono rūgšties skyrimas ezetimibu jau gydomiems pacientams

Tyrimas Nr. 1002-048 buvo daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, 12 savaičių trukmės tyrimas, skirtas, lyginant su placebo, įvertinti bempedono rūgšties veiksmingumą, siekiant sumažinti MTL-C koncentraciją, kai ji skiriama ezetimibu gydomiems pacientams, kurių MTL-C koncentracija padidėjusi ir kuriems praeityje nustatytas statinų netoleravimas, ir kurie netoleravo didesnės nei mažiausios patvirtintos pradinės statinų grupės vaistinio preparato dozės. Tyrime dalyvavo 269 pacientai, kuriems atsitiktinės atrankos būdu, santykiu 2:1, kaip papildomas vaistinis preparatas kartu su ezetimibo 10 mg paros doze, 12-ai savaičių buvo paskirta bempedono rūgštis (n = 181) arba placebo (n = 88).

Apskritai vidutinis pacientų amžius prieš pradėdant gydymą buvo 64 metai (nuo 30 iki 86 metų), 55 % pacientų buvo ≥ 65 metų amžiaus, 61 % buvo moterys, 89 % buvo baltaodžiai, 8 % – juodaodžiai, 2 % – azijiečiai ir 1 % – kitų rasių. Vidutinė pradinė MTL-C koncentracija buvo 127,6 mg/dl (3,3 mmol). Atsitiktinių imčių etape 33 % bempedono rūgštį vartojančių pacientų ir 28 % placebo vartojančių pacientų buvo taikomas gydymas mažiausia patvirtinta ar dar mažesnėmis statinų grupės vaistinio preparato dozėmis. Bempedono rūgštį paskyrus ezetimibu jau gydomiems pacientams, nuo gydymo pradžios iki 12-os savaitės MTL-C koncentracija sumažėjo reikšmingai daugiau, nei ezetimibą vartojant kartu su placebo ($p < 0,001$). Ezetimibu jau gydomiems pacientams vartojant bempedono rūgštį, taip pat reikšmingai sumažėjo ne DTL-C, apo B ir BC koncentracija (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. Gydomo bempedono rūgštimi poveikis statinų netoleruojantiems ezetimibu jau gydomiems pacientams, palyginti su placebo (vidutinis procentinis pokytis nuo gydymo pradžios iki 12 savaitės)

	Tyrimas Nr. 1002-048 (N = 269)	
	Bempedono rūgštis 180 mg dozė + jau vartojama ezetimibo 10 mg dozė n = 181	Placebas + jau vartojama ezetimibo 10 mg dozė n = 88
MTL-C ^a , n	175	82
MK vidurkis	-23,5	5,0
ne DTL-C ^a , n	175	82
MK vidurkis	-18,4	5,2
apo B ^a , n	180	86
MK vidurkis	-14,6	4,7
BC ^a , n	176	82
MK vidurkis	-15,1	2,9

apo B = apolipoproteinas B; DTL-C = didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, MTL-C = mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; MK = mažiausi kvadratai; BC = bendras cholesterolis.

Jau vartojamas statinų grupės vaistinis preparatas: atorvastatinas, simvastatinas, rozuvastatinas, pravastatinas, lovastatinas.

a. Procentinis pokytis nuo gydymo pradžios buvo analizuojamas taikant kovariantų analizę (ANCOVA), kurioje gydymo ir atsitiktinių imčių sluoksniai buvo naudojami kaip faktoriai, o pradinis lipidų rodiklis – kaip kovariantas.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Nustendi tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis padidėjusiam cholesteroliumi gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Nustendi

Nustendi tablečių biologinis įsisavinamumas buvo santykinai panašus į kartu vartojamų atskirų tablečių biologinį įsisavinamumą. Bempedono rūgštis ir jos aktyviojo metabolito (ESP15228) didžiausios koncentracijos (C_{max}) vertės buvo panašios vartojant abiejų farmacinių formų vaistinius preparatus, bet vartojant Nustendi ezetimibo ir ezetimibo gliukuronido C_{max} vertės buvo atitinkamai maždaug 13 % ir 22 % mažesnės nei kartu vartojant atskiras tabletes. Atsižvelgiant į panašią bendrą ezetimibo ir ezetimibo gliukuronido ekspoziciją (vertinant pagal AUC), tikėtina, kad 22 % mažesnė C_{max} nėra kliniškai reikšminga.

Ezetimibo vartojant kartu su bempedono rūgštimi, kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nenustatyta. Suvartojus vieną ezetimibo dozę esant nuostoviai bempedono rūgštis koncentracijai, bendro ezetimibo (ezetimibo ir jo gliukuronidinės formos) ir ezetimibo gliukuronido AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai maždaug 1,6 ir 1,8 karto. Tikėtina, kad šį padidėjimą lėmė tai, kad bempedono rūgštis slopina OATP1B1, todėl mažėja ezetimibo gliukuronido absorbcija kepenyse, dėl to sumažėja ir jo eliminacija. Ezetimibo AUC ir C_{max} padidėjo mažiau nei 20 %.

Bempedono rūgštis

Farmakokinetiniai duomenys rodo, kad vartojant Nustendi 180 mg tabletes laiko iki bempedono rūgštis didžiausios koncentracijos susidarymo mediana yra 3,5 val. Pateikti bempedono rūgštis farmakokinetiniai parametrai – tai parametų vidurkiai (standartinis nuokrypis (SN)), nebent būtų nurodyta kitaip. Bempedono rūgštį galima laikyti provaistu, kuris ląstelių viduje, aktyvinamas ACSVL1, virsta į ETC-1002-CoA. Bempedono rūgštis C_{max} ir AUC, esant nuostoviai koncentracijai, hipercholesterolemija sergantiems pacientams išgėrus kelias jos dozes buvo atitinkamai

24,8 (6,9) µg/ml ir 348 (120) µg·h/ml. Vartojant 120–220 mg dozę, esant nuostoviai koncentracijai, bempedono rūgšties farmakokinetika buvo daugiausia tiesinė. Pakartotinai pavartojus rekomenduojamą dozę nuo laiko priklausomų bempedono rūgšties farmakokinetikos pokyčių nenustatyta, o nuostovioji bempedono rūgšties koncentracija susidarė po 7 dienų. Vidutinis bempedono rūgšties akumuliacijos santykis buvo maždaug 2,3.

Ezetimibas

Išgėrus ezetimibo, jis greitai absorbuojamas ir ekstensyviai jungiasi prie farmakologiškai aktyvaus fenolio gliukuronido (ezetimibo gliukuronido). Vidutinė ezetimibo gliukuronido C_{max} susidaro per 1-2 valandas, ezetimibo – per 4-12 valandų. Absoliutaus ezetimibo biologinio įsisavinamumo negalima nustatyti, nes šis junginys yra iš esmės netirpus švirkšti tinkamoje vandeningoje terpėje. Vyksta ilga ezetimibo enterohepatinė cirkuliacija ir stebimi keli jo koncentracijos pikai.

Maisto poveikis

Sveikiems tiriamiesiems išgėrus Nustendi po riebių, kaloringų pusryčių, bempedono rūgšties ir ezetimibo AUC buvo panašus į AUC, nustatytą, kai vaistinis preparatas buvo išgertas nevalgius. Išgėrus vaistinio preparato po valgio, bempedono rūgšties ir ezetimibo C_{max} buvo atitinkamai 30 % ir 12 % mažesnė, nei išgėrus vaistinio preparato nevalgius. Išgėrus vaistinio preparato po valgio, ezetimibo gliukuronido AUC ir C_{max} buvo atitinkamai 12 % ir 42 % mažesni, nei išgėrus vaistinio preparato nevalgius. Toks maisto poveikis nėra laikomas kliniškai reikšmingu.

Pasiskirstymas

Bempedono rūgštis

Tiriamasis bempedono rūgšties pasiskirstymo tūris (V/F) buvo 18 l. Prie plazmos baltymų jungiasi atitinkamai 99,3 %, 98,8 % ir 99,2 % bempedono rūgšties, jos gliukuronido ir aktyviojo metabolito ESP15228. Bempedono rūgštis nepatenka į raudonąsias kraujo ląsteles.

Ezetimibas

Prie žmogaus plazmos baltymų jungiasi 99,7 % ezetimibo ir 88–92 % ezetimibo gliukuronido.

Biotransformacija

Bempedono rūgštis

In vitro metabolinės sąveikos tyrimų duomenys leidžia manyti, kad citochromo P450 fermentai nemetabolizuoja bempedono rūgšties, jos aktyviojo metabolito ir gliukuronidinių formų ir kad bempedono rūgštis, jos aktyvusis metabolitas ir gliukuronidinės formos neslopina ir neindukuoja šių fermentų.

Daugiausia bempedono rūgšties eliminuojama vykstant metabolizmui ir jai pavirstant į acilgliukuronidą. Bempedono rūgštis taip pat grįžtamai virsta į aktyvųjį metabolitą (ESP15228) dėl *in vitro* nustatyto aldo-keto reduktazės aktyvumo žmogaus kepenyse. Vidutinis ESP15228 metabolito ir pirminio vaistinio preparato plazmos AUC santykis po kartotinių dozių buvo 18 % ir ilgainiui nekito. Veikiant UGT2B7 ir bempedono rūgštis, ir ESP15228 *in vitro* virsta į neaktyvius gliukuronido konjugatus. Plazmoje rasta bempedono rūgšties, ESP15228 ir jų atitinkamų konjugotų formų, bempedono rūgščiai sudarant didžiąją (46 %) AUC_{0-48h} dalį, o jos gliukuronidui sudarant antrą pagal dydį AUC_{0-48h} dalį (30 %). ESP15228 ir jo gliukuronidas sudarė atitinkamai 10 % ir 11 % plazmos AUC_{0-48h} .

Esant nuostoviai koncentracijai lygiaverčio stiprumo bempedono rūgšties aktyviojo metabolito (ESP15228) C_{max} ir AUC hipercholesterolemija sergančių pacientų plazmoje buvo atitinkamai 3,0 (1,4) µg/ml ir 54,1 (26,4) µg·h/ml. Atsižvelgiant į sisteminę ekspoziciją ir farmakokinetines savybes, tikėtina, kad ESP15228 nedaug prisidėjo prie bendro klinikinio bempedono rūgšties aktyvumo.

Ezetimibas

Atliekant ikiklinikinius tyrimus nustatyta, kad ezetimibas neindukuoja vaistinius preparatus metabolizuojančių citochromo P450 fermentų. Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp ezetimibo ir vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja citochromo P450 fermentai 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, ir 3A4 arba N-acetiltransferazė, nenustatyta. Ezetimibas daugiausia metabolizuojamas plonajoje žarnoje ir kepenyse gliukuronizacijos būdu (vykstant II fazės reakcijai), vėliau išsiskiria su tulžimi. Minimalus oksidacinis metabolizmas (I fazės reakcija) nustatytas visų rūšių gyvūnų, kurie buvo tiriami, organizme. Ezetimibas ir ezetimibo gliukuronidas yra pagrindiniai plazmoje nustatyti iš vaistinio preparato sudarę junginiai, kurie sudarė atitinkamai maždaug 10–20 % ir 80–90 % viso plazmoje esančio vaistinio preparato. Ir ezetimibas, ir ezetimibo gliukuronidas iš lėto eliminuojami iš plazmos, esant reikšmingos enterohepatinės recirkuliacijos požymiams.

Eliminacija

Bempedono rūgštis

Esant nuostoviai koncentracijai bempedono rūgšties klirensas (CL/F), nustatytas atlikus hipercholesterolemija sergančių pacientų populiacijos FK analizę, buvo 12,1 ml/min., kai vaistinis preparatas vartojamas kartą per parą. Nepakitusios bempedono rūgšties klirensas per inkstus sudarė mažiau nei 2 % bendro klirenso. Vidutinis (SN) bempedono rūgšties pusinės eliminacijos laikas, esant nuostoviai koncentracijai, buvo 19 (10) valandų.

Išgėrus vieną 240 mg bempedono rūgšties dozę (1,3 karto didesnę už patvirtintą rekomenduojamą dozę), 62,1 % visos dozės (bempedono rūgšties ir jos metabolitų) išsiskyrė su šlapimu bempedono rūgšties acilgliukuronido konjugato forma, 25,4 % – su išmatomis. Mažiau nei 5 % suvartotos dozės išsiskyrė su išmatomis ir šlapimu nepakitusios bempedono rūgšties forma.

Ezetimibas

Tiriamiesiems išgėrus ¹⁴C-ezetimibo (20 mg), bendras ezetimibas (ezetimibas ir ezetimibo gliukuronidas) sudarė maždaug 93 % visos radioaktyviosios dozės plazmoje. Per 10 dienų ėminių ėmimo laikotarpį su išmatomis ir šlapimu išsiskyrė atitinkamai maždaug 78 % ir 11 % išgertos radioaktyviosios dozės. Po 48 valandų radioaktyviųjų dalelių plazmoje nerasta. Ezetimibo ir ezetimibo gliukuronido pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 22 valandos.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Bempedono rūgštis

Bempedono rūgšties farmakokinetika buvo vertinama atliekant populiacijos FK analizę, įtraukiant jungtinius visų klinikinių tyrimų duomenis (n = 2261), kuriais siekta įvertinti inkstų funkcijos įtaką nuostovosios koncentracijos bempedono rūgšties AUC, ir atliekant vienos dozės farmakokinetikos tyrimą su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija buvo skirtinga. Palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija nesutrikusi, vidutinė bempedono rūgšties ekspozicija pacientų, kuriems buvo diagnozuotas lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, organizme buvo atitinkamai 1,4 karto (90 % PI: 1,3; 1,4) ir 1,9 karto (90 % PI: 1,7; 2,0) didesnė (žr. 4.4 skyrių).

Surinkta nepakankamai informacijos apie pacientus, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Atliekant vienos dozės tyrimą, pacientų, kuriems buvo diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG < 30 ml/min./1,73 m²) (n = 5), bempedono rūgšties AUC buvo 2,4 karto didesnis už pacientų, kurių inkstų funkcija nebuvo sutrikusi. Į Nustendi klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti GSIL sergantys pacientai, kuriems buvo taikoma dializė (žr. 4.4 skyrių).

Ezetimibas

Pacientams, kuriems buvo diagnozuota sunki inkstų liga (n = 8; vidutinis CrCl ≤ 30 ml/min./1,73 m²), išgėrus vieną 10 mg ezetimibo dozę, vidutinis bendro ezetimibo AUC buvo maždaug 1,5 karto didesnis, palyginti su sveikais tiriamaisiais (n = 9). Šis skirtumas nėra laikomas kliniškai reikšmingu.

Bendro ezetimibo ekspozicija dar vieno į šį tyrimą įtraukto paciento (jam buvo persodintas inkstas ir jis vartojo daug vaistinių preparatų, įskaitant ciklosporiną) organizme buvo 12 kartų didesnė.

Sutrikusi kepenų funkcija

Dėl nežinomo padidėjusios ezetimibo ekspozicijos poveikio Nustendi nerekomenduojamas pacientams, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.

Bempedono rūgštis

Bempedono rūgštis ir jos metabolito (ESP15228) farmakokinetika buvo tiriama vertinant pacientų, kurių kepenų funkcija nebuvo sutrikusi, ir pacientų, kuriems buvo diagnozuotas lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), duomenis išgėrus vienkartinę bempedono rūgštis dozę (n = 8 kiekvienoje grupėje). Palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija nebuvo sutrikusi, pacientų, kuriems buvo diagnozuotas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, bempedono rūgštis vidutinė C_{max} ir vidutinis AUC buvo atitinkamai 11 % ir 22 % mažesni, o pacientų, kuriems buvo diagnozuotas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, – atitinkamai 14 % ir 16 % mažesni. Manoma, kad dėl to vaistinio preparato veiksmingumas neturėtų būti mažesnis. Bempedono rūgštis tyrimų su pacientais, kuriems diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), neatlikta.

Ezetimibas

Išgėrus vieną 10 mg ezetimibo dozę, pacientų, kuriems buvo diagnozuotas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), vidutinis bendro ezetimibo AUC buvo maždaug 1,7 karto didesnis nei sveikų tiriamųjų. Atlikus 14 dienų trukmės kelis kartus (po 10 mg per parą) vartoto vaistinio preparato tyrimą su pacientais, kuriems buvo diagnozuotas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), nustatyta, kad jų vidutinis bendro ezetimibo AUC 1-ą ir 14-ą dieną buvo maždaug 4 kartus didesnis nei sveikų tiriamųjų.

Kitos ypatingos populiacijos

Bempedono rūgštis

2098 (58 %) iš 3621 paciento, kurie buvo gydomi bempedono rūgštimi atliekant placebo kontroliuojamus tyrimus, buvo > 65 metų amžiaus. Bendrų saugumo ar veiksmingumo skirtumų tarp šių ir jaunesnių pacientų nenustatyta.

Pacientų amžius, lytis ir rasė neturėjo įtakos bempedono rūgštis farmakokinetikai. Kūno svoris buvo statistiškai reikšmingas kovariantas. Žemiausia kūno svorio kvartilė (< 73 kg) buvo susijusi su maždaug 30 % didesne ekspozicija. Ekspozicijos padidėjimas nebuvo kliniškai reikšmingas, todėl koreguoti vaistinio preparato dozės pagal paciento svorį nerekomenduojama.

Ezetimibas

Amžius

Atlikus kelių dozių 10 dienų po 10 mg kartą per parą vartoto ezetimibo tyrimą, nustatyta, kad bendro ezetimibo koncentracija senyvų (≥ 65 metų) sveikų tiriamųjų plazmoje buvo maždaug 2 kartus didesnė nei jaunesnių tiriamųjų plazmoje. MTL-C koncentracijos sumažėjimas ir saugumo duomenys ezetimibu gydytų senyvų ir jaunesnių tiriamųjų populiacijose buvo panašūs.

Lytis

Bendro ezetimibo koncentracija moterų plazmoje yra šiek tiek (maždaug 20 %) didesnė nei vyrų plazmoje. MTL-C koncentracijos sumažėjimas ir saugumo duomenys ezetimibu gydytų vyrų ir moterų kraujyje populiacijose buvo panašūs.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nustendi

Žiurkėms tuo pat metu sugirdžius bempedono rūgštis ir ezetimibo, kurių sisteminė bendra ekspozicija > 50 kartų viršijo jų klinikinę ekspoziciją žmogui, bempedono rūgštis ir ezetimibo toksikologiniai duomenys nepakito. Bempedono rūgštį naudojant kartu su ezetimibu, bempedono rūgštis ir ezetimibo poveikis gyvūnų embriono ar vaisiaus vystymuisi nepakito.

Bempedono rūgštis

Naudojant standartinį genotoksiškumo tyrimų rinkinį, galimo mutageninio arba klastogeninio bempedono rūgštis poveikio nenustatyta. Atliekant visos gyvenimo trukmės kancerogeniškumo tyrimus su graužikais, naudojant bempedono rūgštį, tarp žiurkių patinų nustatyta daugiau hepatoceliulinės karcinomos ir folikulinio skydliaukės vėžio atvejų, o tarp pelių patinų – daugiau hepatoceliulinės karcinomos atvejų. Kadangi atliekant graužikų gyvenimo trukmę apimančias bioanalizes šiems gyvūnams nustatomi tokie patys navikai, o jų onkogenezės mechanizmas paleidžiamas vykstant PPAR alfa receptorių aktyvinimui, kuris būdingas tik graužikams, laikoma, kad žmonėms nėra šių naviko išsivystymo rizikos.

Bempedono rūgštį naudojant po ≥ 30 mg/kg per parą arba esant 4 kartus didesnei ekspozicijai, nei žmonėms vartojant 180 mg dozę, tik žiurkėms nustatyta padidėjusi kepenų masė ir hepatoceliulinė hipertrofija. Po mėnesio atsigavimo laikotarpio šie rodikliai iš dalies normalizavosi. Naudojant toleruojamas dozes, abiejų rūšių gyvūnams nustatyti grįžtami, nekenksmingi tokį poveikį kepenims rodantys laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai, raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus ir krešėjimo rodiklių sumažėjimas ir šlapalo bei kreatinino koncentracijos padidėjimas. Atliekant ilgalaikius tyrimus, esant ne daugiau kaip 15 kartų didesnei ekspozicijai, nei žmonėms vartojant 180 mg dozę, žiurkėms ir beždžionėms nustatyta nepastebėto neigiamo poveikio riba (angl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) buvo atitinkamai 10 ir 60 mg/kg per parą.

Duodant iki 80 mg/kg bempedono rūgštis paros dozes arba esant 12 kartų didesnei sistemei ekspozicijai, nei žmonėms vartojant 180 mg dozę, teratogeninio ir toksinio poveikio vaikingų triušių embrionams ar vaisiams nenustatyta. Organogenezės laikotarpiu vaikingoms žiurkėms skiriant bempedono rūgštį po 10, 30 ir 60 mg/kg per parą, gyvybingų vaisių skaičius buvo mažesnis, o bempedono rūgštį naudojant po ≥ 30 mg/kg per parą arba esant 4 kartus didesnei sistemei ekspozicijai, nei žmonėms vartojant 180 mg dozę, sumažėjo vaisių kūno svoris. Naudojant visas dozes, esant mažesnei sistemei ekspozicijai, nei žmonėms vartojant 180 mg dozę, nustatyta daugiau vaisiaus skeleto deformacijų (sulinkusių menčių ir šonkaulių) atvejų. Atliekant prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimą, vaikingoms žiurkėms visą gestacijos ir laktacijos laikotarpį naudojant bempedono rūgštį po 5, 10, 20 ir 30 mg/kg per parą, nepageidaujamas poveikis vaikingoms patelėms pasireiškė naudojant ≥ 20 mg/kg dozes, o duodant ≥ 10 mg/kg paros dozes, kai vaistinio preparato ekspozicija vaikingų patelių organizme siekė 10 mg/kg per parą, t. y., esant mažesnei ekspozicijai, nei žmonėms vartojant 180 mg dozę, gyvų jauniklių skaičius sumažėjo, sutrumpėjo jų išgyvenimo trukmė, taip pat suprastėjo jų augimas ir gebėjimas mokytis bei atmintis.

Bempedono rūgštį naudojant žiurkių patinams ir patelėms prieš poravimąsi ir patelėms iki 7-os gestacijos dienos, duodant ≥ 30 mg/kg paros dozes, nustatyta rujos ciklo pokyčių ir sumažėjęs *corpora lutea* ir gimdoje išvirtinusių embrionų skaičius, o naudojant 60 mg/kg paros dozes, poveikio patinų ir patelių vaisingumui arba žiurkių spermoms parametrams nenustatyta (esant atitinkamai 4 ir 9 kartus didesnei sistemei ekspozicijai, nei žmonėms vartojant 180 mg dozę).

Ezetimibas

Ilgalaikio ezetimibo toksiškumo tyrimais su gyvūnais tikslinių organų, kuriuose būtų pasireiškęs toksinis poveikis, nenustatyta. Cholesterolio koncentracija keturias savaites ezetimibu ($\geq 0,03$ mg/kg per parą) gydytų šunų tulžyje buvo 2,5–3,5 karto didesnė. Tačiau atliekant vienerių metų trukmės tyrimą su šunimis, kurie buvo gydomi iki 300 mg/kg ezetimibo paros dozėmis, cholelitiazės arba kito

poveikio kepenims, tulžies pūslėi ir latakams atvejų nepadaugėjo. Šių duomenų reikšmė žmonėms nežinoma. Negalima atmesti galimybių, kad gydymas ezetimibu susijęs su tulžies akmenų susidarymo rizika.

Atliekant kartu skiriamų ezetimibo ir statinų tyrimus, nustatytas toksinis poveikis iš esmės buvo toks, kuris paprastai pasireiškia vartojant statinus. Kai kuris toksinis poveikis buvo sunkesnis, nei nustatytas taikant gydymą vien statiniais. Tai siejama su kartu vartojamų vaistinių preparatų farmakokinetine ir farmakodinamine sąveika. Miopatijos atvejų žiurkėms nustatyta tik, kai buvo skiriamos dozės, kurios kelis kartus viršijo žmonėms skiriamą terapinę dozę (kai statinų AUC buvo maždaug 20 kartų, o aktyviųjų metabolitų AUC – 500–2000 kartų didesnis).

Atlikus keletą vieno arba kartu su statiniais skiriamo ezetimibo *in vivo* ir *in vitro* tyrimų, galimo genotoksiškumo nenustatyta. Ilgalaikių ezetimibo kancerogeniškumo tyrimų rezultatai buvo neigiami.

Ezetimibas neturėjo poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui, nenustatyta jo teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams ir jis nepakenkė prenataliniam ir postnataliniam šių gyvūnų vystymuisi. Po kelių 1000 mg/kg paros dozių ezetimibas prasiskverbė pro vaikingų žiurkių ir triušių placentos barjerą. Ezetimibo skiriant kartu su statiniais, teratogeninio poveikio žiurkėms nenustatyta. Vaikingoms triušių patelėms nustatytos kelios skeleto deformacijos (suaugę stuburo krūtinės dalies ir uodegos slanksteliai, sumažėjęs uodegos slankstelių skaičius). Ezetimibo skiriant kartu su lovastatinu, nustatytas embrionui mirtinas poveikis.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Karboksimetilkrakmolo A natrio druska
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Magnio stearatas (E470b)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)
Natrio laurilsulfatas (E487)
Povidonas (K30) (E1201)

Tabletės plėvelė

Iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis (E1203)
Talkas (E553b)
Titano dioksidas (E171)
Indigokarmino aliuminio dažalas (E132)
Glicerolio monokaprilokapratas
Natrio laurilsulfatas (E487)
Briliantinio mėlynojo FCF aliuminio dažalas (E133)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

36 mėnesiai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Polivinilchlorido (PVC) / polichlorotrifluoroetileno (PCTFE) / aliuminio lizdinės plokštelės.

Pakuočių dydžiai – 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Perforuotos dalomosios polivinilchlorido (PVC) / polichlorotrifluoroetileno (PCTFE) / aliuminio lizdinės plokštelės.

Pakuočių dydžiai – 10 x 1, 50 x 1 arba 100 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 Munich

Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/20/1424/001 - 011

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. kovo 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose. Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nustendi 180 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės
bempedono rūgštis / ezetimibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 180 mg bempedono rūgšties ir 10 mg ezetimibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. **Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.**

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
10 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
84 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės
100 plėvele dengtų tablečių
10 x 1 plėvele dengta tabletė
50 x 1 plėvele dengta tabletė
100 x 1 plėvele dengta tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich,
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1424/001 10 plėvele dengtų tablečių
EU/1/20/1424/007 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/20/1424/002 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/20/1424/003 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/20/1424/008 84 plėvele dengtos tabletės
EU/1/20/1424/004 90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/20/1424/005 98 plėvele dengtos tabletės
EU/1/20/1424/006 100 plėvele dengtų tablečių
EU/1/20/1424/009 10 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/20/1424/010 50 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/20/1424/011 100 x 1 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Nustendi 180 mg/10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nustendi 180 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės
bempedono rūgštis / ezetimibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Daiichi-Sankyo (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Nustendi 180 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės bempedono rūgštis / ezetimibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Nustendi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nustendi
3. Kaip vartoti Nustendi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip vartoti Nustendi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Nustendi ir kam jis vartojamas

Kas yra Nustendi ir kaip jis veikia

Nustendi – tai vaistas, kurį vartojant mažėja tam tikros rūšies riebalų, vadinamojo „blogojo“ cholesterolio (dar vadinamo MTL cholesteroliu), kiekis kraujyje.

Nustendi sudėtyje yra dviejų veikliųjų medžiagų, kurios cholesterolio kiekį mažina dviem būdais:

- bempedono rūgštis slopina cholesterolio gamybą kepenyse ir skatina MTL cholesterolio pašalinimą iš kraujo;
- ezetimibas veikia žarnyne, slopindamas cholesterolio įsisavinimą iš maisto.

Kam Nustendi vartojamas

Nustendi skiriamas suaugusiems, kuriems diagnozuota pirminė hipercholesterolemija arba mišri dislipidemija – ligos, kuriomis sergant padidėja cholesterolio kiekis kraujyje. Šis vaistas skiriamas kartu su tam tikra dieta cholesterolio kiekiui mažinti.

Nustendi skiriamas:

- jeigu vartojate statinų grupės vaistą (pvz., simvastatiną, kuris dažnai vartojamas padidėjusiam cholesterolio kiekiui sumažinti) kartu su ezetimibu, tačiau jis nepakankamai sumažina MTL cholesterolio kiekį;
- jeigu vartojate ezetimibą, tačiau jis nepakankamai sumažina MTL cholesterolio kiekį;
- bempedono rūgščiai ir ezetimibui pakeisti, jeigu vartojate šiuos vaistus atskiromis tabletėmis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Nustendi

Nustendi vartoti negalima:

- jeigu yra alergija bempedono rūgščiai, ezetimibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia;
- jeigu žindote kūdikį;
- jeigu vartojate didesnę nei 40 mg simvastatino (kito vaisto, kuriuo mažinamas cholesterolio kiekis) paros dozę;
- kartu su statinų grupės vaistu, jeigu turite kepenų funkcijos sutrikimų.
- Nustendi sudėtyje yra ezetimibo. Kai Nustendi skiriamas kartu su statinų grupės vaistu, taip pat turite perskaityti su ezetimibu susijusią informaciją, pateiktą to konkretaus statinų grupės vaisto pakuotės lapelyje.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Nustendi:

- jeigu Jums kada nors buvo diagnozuota podagra;
- jeigu Jums diagnozuoti sunkūs inkstų funkcijos sutrikimai;
- jeigu Jums diagnozuoti vidutinio sunkumo arba sunkūs kepenų funkcijos sutrikimai. Tokiu atveju vartoti Nustendi nerekomenduojama.

Prieš Jums pradėdant vartoti Nustendi kartu su statinų grupės vaistu, gydytojas turi atlikti kraujo tyrimą. Jis skirtas patikrinti, kaip veikia Jūsų kepenys.

Vaikams ir paaugliams

Nustendi negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų. Šioje amžiaus grupėje Nustendi vartojimas neištirtas.

Kiti vaistai ir Nustendi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Būtinai pasakykite gydytojui, jeigu vartojate vaistus, kurių sudėtyje yra šių veikliųjų medžiagų:

- atorvastatino, fluvastatino, pitavastatino, pravastatino, rozuvastatino, simvastatino (vartojamų cholesterolio kiekiui mažinti, vadinamų statiniais).
Vartojant ir statinų grupės vaistą, ir Nustendi, gali padidėti rizika susirgti raumenų liga. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė nepaaiškinamas raumenų skausmas, raumenų jautrumas (liečiant arba spaudžiant juntamas raumenų skausmas) arba raumenų silpnumas;
- bozentano (vartojamo ligai, vadinamai plautine hipertenzija, gydyti);
- fimasartano (vartojamo dideliame kraujospūdžiui ir širdies nepakankamumui gydyti);
- asunapreviro, glekapreviro, grazopreviro, voksilapreviro (vartojamų hepatitui C gydyti);
- fenofibrato (taip pat vartojamo cholesterolio kiekiui mažinti).
Informacijos apie kartu su cholesterolio kiekį mažinančiais vaistais, vadinamais fibratais, vartojamo Nustendi poveikį nėra;
- ciklosporino (dažnai vartojamo po organų transplantacijos);
- kolestiramino (taip pat vartojamo cholesterolio kiekiui mažinti), nes jis turi įtakos ezetimibo poveikiui;
- vaistų, vartojamų kraujo krešulių susidarymo išvengti, pvz., varfarino, taip pat acenokumarolio, fluindiono ir fenprokumono.

Nėštumas ir žindymas

Šio vaisto vartoti negalima, jeigu esate nėščia, mėginate pastoti arba manote, kad galbūt esate nėščia, nes yra galimybė, kad šis vaistas gali pakenkti dar negimusiam kūdikiui. Jeigu vartodama šį vaistą pastotumėte, nedelsdama praneškite gydytojui ir nustokite vartoti Nustendi.

- **Nėštumas**

Prieš pradėdant gydymą, turite patvirtinti, kad nesate nėščia ir naudojate veiksmingą kontracepcijos metodą, kaip nurodė gydytojas. Jeigu vartojate kontraceptines tabletes ir daugiau nei 2 paras viduriuojate arba vemiate, simptomams išnykus, 7 dienas turite naudoti kitą kontracepcijos metodą (pvz., prezervatyvus, diafragmą).

Jeigu, pradėjusi gydymą Nustendi, nuspręstumėte, kad norite pastoti, apie tai pasakykite gydytojui, nes reikės pakeisti Jums taikomą gydymą.

- **Žindymas**

Nustendi vartoti negalima, jeigu žindote, nes nežinoma, ar Nustendi išsiskiria į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nustendi gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

Kai kuriems žmonėms išgėrus Nustendi gali pasireikšti svaigulys. Venkite vairuoti arba valdyti mechanizmus, jeigu manote, kad Jūsų reakcija sulėtėjusi.

Nustendi sudėtyje yra laktozės ir natrio

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Nustendi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena tabletė kartą per parą.

Jeigu vartojate kolestimaminą, išgerkite Nustendi likus ne mažiau kaip 2 valandoms iki kolestimamino vartojimo arba praėjus bent 4 valandoms po jo vartojimo.

Nurykite nesmulkintą tabletę pavalgę arba tarp valgių.

Ką daryti pavartojus per didelę Nustendi dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Nustendi

Pastebėję, kad pamiršote:

- laiku išgerti tos dienos dozę, išgerkite pamirštą dozę, kitą vaisto dozę išgerkite įprastu laiku kitą dieną;
- išgerti vakarykštę dozę, išgerkite Jums paskirtą tabletę įprastu laiku, nevartokite dvigubos dozės.

Nustojus vartoti Nustendi

Nenustokite vartoti Nustendi be gydytojo leidimo, nes cholesterolio kiekis gali vėl padidėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu jums pasireiškė bet kuris toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis (dažnis nežinomas):

- raumenų skausmas arba silpnumas;
- pageltusi oda ir akys, pilvo skausmas, tamsus šlapimas, patinusios kulkšnys, sumažėjęs apetitas ir nuovargio pojūtis, kurie gali būti sutrikusios kepenų funkcijos požymiai;
- alerginės reakcijos, įskaitant išbėrimą ir dilgėlinę; raudonas iškilęs išbėrimas, kai kuriais atvejais su taikinio formos pažeidimais (daugiaformė raudonė);
- tulžies akmenligė arba tulžies pūslės uždegimas (dėl kurio gali pasireikšti pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas), kasos uždegimas, kuris dažnai sukelia stiprų pilvo skausmą;
- sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje, dėl kurio gali atsirasti kraujosruvos ir (arba) kraujavimas (trombocitopenija).

Kitas šalutinis poveikis gali pasireikšti toliau nurodytu dažniu.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė);
- sumažėjusi hemoglobino (raudonosios kraujo ląstelėse esančio baltymo, kuris perneša deguonį) koncentracija;
- padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje, podagra;
- sumažėjęs apetitas;
- svaigulys, galvos skausmas;
- didelis kraujospūdis;
- kosulys;
- vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pilvo skausmas;
- pykinimas;
- džiūstanti burna;
- pilvo pūtimas ir dujų kaupimasis pilve, skrandžio gleivinės uždegimas (gastritas);
- kepenų funkcijos nukrypimus nuo normos rodantys kraujo tyrimų rezultatai;
- raumenų spazmai, raumenų skausmas, skausmas pečių, kojų arba rankų srityje, nugaros skausmas, padidėjusį kreatinkinazės aktyvumą kraujyje rodantys kraujo tyrimo (laboratorinio raumenų pažeidimo tyrimo) rezultatai, raumenų silpnumas, sąnarių skausmas (artralgija);
- padidėjusi kreatinino koncentracija ir šlapalo koncentracija kraujyje (laboratoriniai inkstų funkcijos tyrimai);
- neįprastas nuovargis arba silpnumas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- kraujo samplūdis į veidą;
- skausmas viršutinėje pilvo dalyje, rėmuo, nevirškinimas;
- niežėjimas;
- kojų arba plaštakų patinimas;
- skausmas kaklo srityje, skausmas krūtinės srityje, skausmas;
- sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis (rodiklis, pagal kurį vertinama, kaip funkcionuoja inkstai).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- dilgčiojimo pojūtis;
- depresija;
- dusulys.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Nustendi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės po „EXP“ ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Nustendi sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra bempedono rūgštis ir ezetimibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 180 mg bempedono rūgšties ir 10 mg ezetimibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - laktozė monohidratas (žr. 2 skyriaus pabaigoje, skirsnyje „Nustendi sudėtyje yra laktozės ir natrio“);
 - mikrokristalinė celiuliozė (E460);
 - karboksietilkrakmolo A natrio druska (žr. 2 skyriaus pabaigoje, skirsnyje „Nustendi sudėtyje yra laktozės ir natrio“);
 - hidroksipropilceliuliozė (E463);
 - magnio stearatas (E470b);
 - bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551);
 - natrio laurilsulfatas (E487) (žr. 2 skyriaus pabaigoje, skirsnyje „Nustendi sudėtyje yra laktozės ir natrio“);
 - povidonas (K30) (E1201);
 - iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis (E1203), talkas (E553b), titano dioksidas (E171), indigokarmino aliuminio dažalas (E132), glicerolio monokaprilokapratas, briliantinio mėlynojo FCF aliuminio dažalas (E133).

Nustendi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengtos tabletės yra mėlynos spalvos, ovalios formos, vienoje tabletės pusėje įspausta „818“, kitoje – „ESP“. Tabletės matmenys: 15 mm × 7 mm × 5 mm.

Nustendi tiekiamas plastiko ir aliuminio lizdinėse plokštelėse, dėžutėse po 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 arba 100 plėvele dengtų tablečių arba dalomosiose lizdinėse plokštelėse, supakuotose į dėžutes, kuriose yra 10 x 1, 50 x 1 arba 100 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Vokietija

Gamintojas

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Tlf: +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

Tlf: +49-(0) 89 7808 0

Sverige

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tlf: +49-(0) 89 7808 0

United Kingdom (Northern Ireland)

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.