ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nustendi 180 mg/10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 180 mg бемпедоева киселина (bempedoic acid) и 10 mg езетимиб (ezetimibe).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка филмирана таблетка 180 mg/10 mg съдържа 71,6 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Синя, овална, филмирана таблетка с приблизителни размери 15,00 mm × 7,00 mm × 5,00 mm, с вдлъбнато релефно означение „818“ от едната страна и „ESP“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия

Nustendi е показан при възрастни с първична хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) или смесена дислипидемия, като допълнение към хранителния режим:

- в комбинация със статин при пациенти, които не могат да постигнат прицелните нива на холестерол в липопротеините с ниска плътност (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) с максимално поносимата доза статин, в допълнение към езетимиб (вж. точка 4.2, 4.3 и 4.4),
- самостоятелно при пациенти, които имат непоносимост към статини или при които е противопоказан статин, и не са в състояние да постигнат прицелните нива на LDL-C само с езетимиб,
- при пациенти, които вече се лекуват с комбинацията бемпедоева киселина и езетимиб като отделни таблетки със или без статин.

Сърдечносъдово заболяване

Nustendi е показан при възрастни с установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или при наличие на висок риск, за намаляване на сърдечносъдовия риск чрез понижаване на нивата на LDL-C като допълнение към коригирането на други рискови фактори:

- при пациенти на максималната поносима доза статин, при които не се постига достатъчен контрол с допълнително лечение с езетимиб, или
- при пациенти, които имат непоносимост към статини или за които е противопоказан статин и при които не се постига достатъчен контрол с лечение с езетимиб, или
- при пациенти, които вече се лекуват с комбинация на бемпедоева киселина и езетимиб като отделни таблетки.

За резултатите от проучванията по отношение на ефектите върху LDL-C, сърдечносъдови събития и проучваните популации вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза Nustendi е една филмирана таблетка 180 mg/10 mg, приемана веднъж дневно.

Едновременно приложение със секвестранти на жлъчни киселини
Прилагането на Nustendi трябва да става или най-малко 2 часа преди, или най-малко 4 часа след приложението на секвестрант на жлъчни киселини.

Съпътстваща терапия със симвастатин
При едновременното приложение на Nustendi със симвастатин дозата симвастатин трябва да бъде ограничена до 20 mg дневно (или 40 mg дневно при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и висок риск от сърдечносъдови усложнения, които не са постигнали прицелните нива при лечението с по-ниски дози, и когато се очаква ползите да надвишат потенциалните рискове) (вж. точка 4.4 и 4.5).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. Има ограничени данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (определена като изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m^2) и пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (end-stage renal disease, ESRD) на диализа (вж. точка 5.2). При тези пациенти може да има основания за допълнително наблюдение на нежеланите реакции при приложение на Nustendi (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh). Лечението с Nustendi не се препоръчва при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) или тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) поради неизвестните ефекти на повишената експозиция на езетимиб (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на Nustendi при деца под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Всяка филмирана таблетка трябва да се приема перорално със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременност (вж. точка 4.6).
- Съпътстваща употреба със симвастатин > 40 mg дневно (вж. точка 4.2, 4.4 и 4.5).
- Едновременното приложение на Nustendi със статин е противопоказано при пациенти с активно чернодробно заболяване или с необяснимо трайно повишение на серумните трансаминази.

- Когато Nustendi се прилага едновременно със статин, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта (КХП) за терапията с този конкретен статин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Потенциален риск от миопатия при съпътстваща употреба на статини

Бемпедоевата киселина повишава плазмените концентрации на статините (вж. точка 4.5). Статините понякога причиняват миопатия. В редки случаи миопатията може да се прояви като рабдомиолиза със или без остра бъбречна недостатъчност вследствие миоглобинурия и може да доведе до летален изход. От постмаркетинговия опит с езетимиб се съобщават много редки случаи на миопатия и рабдомиолиза. Повечето пациенти, които са развили рабдомиолиза, са приемали статин съпътстващо с езетимиб.

Пациентите, приемащи Nustendi като допълнителна терапия към статин, трябва да бъдат наблюдавани за нежелани реакции, свързани с използването на високи дози статини. Всички пациенти, получаващи Nustendi в допълнение към статин, трябва да бъдат информирани за потенциалния повишен риск от миопатия и да получат указания да съобщават своевременно всяка необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост. Ако се появят такива симптоми, докато даден пациент се лекува с Nustendi и статин, трябва да се обмисли по-ниска максимална доза на същия статин или алтернативен статин, или прекратяване на употребата на Nustendi и започване на алтернативна липидопонижаваща терапия при стриктно проследяване на нивата на липидите и нежеланите реакции. Ако миопатията се потвърди от ниво на креатинфосфокиназа (CPK) > 10× горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN), приемът на Nustendi и всеки статин, който пациентът приема съпътстващо, трябва да бъде незабавно прекратен.

При прием на бемпедоева киселина и фонова терапия със симвастатин 40 mg рядко се съобщава за миозит с ниво на CPK > 10× ULN. При прием на Nustendi не трябва да се използват дози симвастатин > 40 mg (вж. точка 4.2 и 4.3).

Повишени серумни нива на пикочната киселина

Бемпедоевата киселина може да повиши серумните нива на пикочната киселина поради инхибиране на реналния тубуларен OAT2 и може да предизвика или да обостри хиперурикемия и да ускори появата на подагра при пациенти с анамнеза за подагра или предразположени към подагра (вж. точка 4.8). Лечението с Nustendi трябва да бъде прекратено, ако се появи хиперурикемия, придружена от симптоми на подагра.

Повишени чернодробни ензими

При клинични изпитвания се съобщава повишение от > 3× ULN на чернодробните ензими аланин аминотрансфераза (ALT) и аспартат аминотрансфераза (AST) при използване на бемпедоева киселина. Тези повишения са асимптоматични и не са свързани с повишения ≥ 2× ULN на билирубина или с холестаза, а стойностите се връщат до изходното ниво в хода на лечението или след прекратяване на терапията. В контролирани изпитвания на едновременното приложение при пациенти, които получават езетимиб със статин, се наблюдават последователни повишения на трансаминазите (≥ 3× ULN). В началото на терапията трябва да се проведат чернодробни функционални изследвания. Лечението с Nustendi следва да бъде прекратено, ако повишението на трансаминазите от > 3× ULN продължава (вж. точка 4.3 и 4.8).

Бъбречно увреждане

Има ограничен опит с бемпедоева киселина при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (определена като eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) и при пациенти с ESRD на диализа (вж. точка 5.2). При тези пациенти може да има основания за допълнително наблюдение на нежеланите реакции при прилагането на Nustendi.

Чернодробно увреждане

Поради неизвестните ефекти при повишената експозиция на езетимиб при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане (клас B и C по Child-Pugh) при тези пациенти не се препоръчва употребата на Nustendi (вж. точка 5.2).

Съпътстваща употреба на фибрати

Съпътстващото приложение на фибрати с бемпедоева киселина води до повишаване на триглицеридите и понижаване на холестерола с висока плътност (HDL-C) при някои пациенти в клинични проучвания и от постмаркетингови съобщения. Холестеролът с висока плътност и триглицеридите трябва да се наблюдават (виж точка 4.5).

При съмнения за холелитиаза при пациент, който получава Nustendi и фенофибрат, трябва да се проведат изследвания на жлъчния мехур и тази терапия трябва да бъде прекратена (вж. точка 4.5 и 4.8).

Безопасността и ефикасността на езетимиб, прилаган с фибрати, не са установени.

Циклоспорин

Необходимо е повишено внимание при започване на лечение с Nustendi, ако вече се прилага циклоспорин. Концентрациите на циклоспорин трябва да се проследяват при пациенти, получаващи Nustendi и циклоспорин (вж. точка 4.5).

Антикоагуланти

Ако Nustendi се добави към варфарин, други кумаринови антикоагуланти или флуиндион, Международното нормализирано съотношение (INR) трябва да се проследява по подходящ начин (вж. точка 4.5).

Мерки за контрацепция при жени с детероден потенциал

Преди започване на лечение при жени с детероден потенциал трябва да бъдат дадени подходящи съвети относно ефективни методи за контрацепция и да се започне ефективна контрацепция.
Пациентките, приемащи перорални контрацептиви на основата на естроген, трябва да бъдат информирани относно възможна загуба на ефективност поради диария и/или повръщане. Пациентките трябва да бъдат посъветвани незабавно да се свържат със своя лекар и да преустановят лечението, ако планират бременност или ако забременеят (вж. точка 4.6).

Пациенти с висок риск от сърдечносъдово заболяване

Данни от употребата на лекарствения продукт с фиксирана комбинация на бемпедоева киселина и езетимиб при пациенти с висок риск от сърдечносъдово заболяване са налични само по отношение на липидопонижаващия ефект, при липса на каквато и да било оценка на понижението на сърдечносъдовия риск за езетимиб при пациенти за първична превенция (вж. точка 5.1).

Помощни вещества

Nustendi съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 180 mg/10 mg филмирана таблетка (дневна доза), т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани конкретни проучвания за фармакокинетични лекарствени взаимодействия с Nustendi. Лекарствените взаимодействия, които са идентифицирани в проучвания с бемпедоева киселина или езетимиб, определят взаимодействията, които могат да възникнат с Nustendi.

Ефекти на други лекарствени продукти върху отделните компоненти на Nustendi

Фибрати
Съпътстващото приложение на фибрати с бемпедоева киселина води до повишаване на триглицеридите и понижаване на HDL-C при някои пациенти в клинични проучвания и от постмаркетингови съобщения. При преустановяване на терапията с бемпедоева киселина или фибрати се наблюдава обратимост както на повишените триглицериди, така и на понижените нива на HDL-C.

Нивата на триглицеридите и HDL-C трябва да се наблюдават на четири седмици и периодично след това, когато бемпедоева киселина се използва съпътстващо с фибрати (вж. точка 4.4).

Ако се установи клинично значимо повишение на триглицеридите или понижение на нивата на HDL-C, лечението с бемпедоева киселина или фибрати трябва да бъде преустановено въз основа на клинична преценка. Нивата на триглицеридите и HDL-C трябва да се наблюдават, докато се върнат до изходните нива.

При пациенти със съпътстващо приложение на бемпедоева киселина и фибрати се наблюдава повишение на честотата на анемия и хиперурикемия (вж. точка 4.8).

Съпътстващото приложение на фенофибрат или гемфиброзил повишава в умерена степен концентрациите на общия езетимиб (съответно приблизително 1,5 и 1,7 пъти). Фенофибрат може да повиши екскрецията на холестерол в жлъчката, което води до развитие на холелитиаза. В предклинично проучване при кучета езетимиб повишава нивото на холестерола в жлъчката (вж. точка 5.3). Не може да се изключи наличието на литогенен риск, свързан с терапевтичната употреба на Nustendi.

Ако се подозира холелитиаза при пациенти, които получават Nustendi и фенофибрат, трябва да се проведат проучвания на жлъчния мехур и да се обмисли алтернативна липидопонижаваща терапия (вж. точка 4.4).

Циклоспорин
В проучване при осем пациенти след бъбречна трансплантация с креатининов клирънс > 50 ml/min на установена доза циклоспорин, единична доза езетимиб 10 mg води до 3,4 пъти повишение (диапазон от 2,3 до 7,9 пъти) на средната площ под кривата (AUC) за общия езетимиб в сравнение със здрава контролна популация в друго проучване, получаваща езетимиб самостоятелно (n=17). В друго едно проучване при пациент с бъбречна трансплантация с тежка степен на бъбречно увреждане, който е получавал циклоспорин и много други лекарствени продукти, е установена 12 пъти по-висока експозиция на общия езетимиб в сравнение с паралелните контроли, получаващи само езетимиб. В кръстосано проучване с два периода при дванадесет здрави доброволци ежедневното приложение на 20 mg езетимиб в продължение на 8 дни с единична доза 100 mg циклоспорин на ден 7 води до средно повишение на AUC на циклоспорин с 15% (диапазон от 10% намаление до 51% повишение) в сравнение с единична доза 100 mg циклоспорин, прилаган самостоятелно. Не е провеждано контролирано проучване за ефекта на едновременно прилаган езетимиб върху експозицията на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация. Необходимо е повишено внимание при започване на лечение с Nustendi, ако вече се прилага циклоспорин. Концентрациите на

циклоспорин трябва да се проследяват при пациенти, получаващи Nustendi и циклоспорин (вж. точка 4.4).

Холестирамин
Съпътстващото приложение на холестирамин намалява средната AUC на общия езетимиб (езетимиб + езетимиб глюкуронид) с приблизително 55%. Допълнителното понижаване на холестерола с ниска плътност (LDL-C), дължащо се на добавянето на Nustendi към холестирамин, може да бъде намалено от това взаимодействие (вж. точка 4.2).

Лекарствени взаимодействия, медиирани от транспортери
In vitro проучванията за лекарствени взаимодействия предполагат, че бемпедоевата киселина, както и нейният активен метаболит и глюкуронид, не са субстрати на често охарактеризираните транспортери на лекарствени вещества с изключение на глюкуронида на бемпедоевата киселина, който е субстрат на OAT3.

Пробенецид
Пробенецид, който е инхибитор на глюкуронидната конюгация, е проучен с цел оценка на потенциалното въздействие на тези инхибитори върху фармакокинетиката на бемпедоевата киселина. Приложението на бемпедоева киселина в дози 180 mg с пробенецид в стационарно състояние води до 1,7-кратно повишение на AUC на бемпедоевата киселина и 1,9-кратно повишение на AUC на активния метаболит на бемпедоевата киселина (ESP15228). Тези повишения не са клинично значими и не оказват влияние върху препоръките за прилагане.

Ефекти на отделните компоненти на Nustendi върху други лекарствени продукти

Статини
В клинични изпитвания са оценени фармакокинетичните взаимодействия между 180 mg бемпедоева киселина и 40 mg симвастатин, 80 mg аторвастатин, 80 mg правастатин и 40 mg розувастатин. Прилагането на единична доза симвастатин 40 mg със 180 mg бемпедоева киселина в стационарно състояние води до 2-кратно повишение на експозицията на симвастатинова киселина. Наблюдавани са повишения от 1,4 пъти до 1,5 пъти при AUC на аторвастатин, правастатин и розувастатин (прилагани като единични дози) и/или техните основни метаболити при едновременно приложение със 180 mg бемпедоева киселина. По-високи повишения са наблюдавани, когато тези статини се прилагат едновременно със супратерапевтична доза 240 mg бемпедоева киселина (вж. точка 4.4).

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия при прилагане на езетимиб с аторвастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин или розувастатин.

Лекарствени взаимодействия, медиирани от транспортери
Бемпедоевата киселина и нейният глюкуронид инхибират слабо OATP1B1 и OATP1B3 при клинично значими концентрации. Едновременното приложение на Nustendi с лекарствени продукти, които са субстрати на OATP1B1 или OATP1B3 (т.е. бозентан, фимасартан, асунапревир, глекапревир, гразопревир, воксилапревир и статини като аторвастатин, правастатин, флувастатин, питавастатин, розувастатин и симвастатин [вж. точка 4.4]), може да доведе до повишение на плазмените концентрации на тези лекарствени продукти.

Бемпедоевата киселина инхибира OAT2 *in vitro*, което може да бъде механизмът, отговорен за слабите повишения на серумния креатинин и пикочната киселина (вж. точка 4.8). Инхибирането на OAT2 от бемпедоевата киселина може също така потенциално да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, които са субстрати на OAT2. Бемпедоевата киселина може също така да инхибира слабо OAT3 при клинично значими концентрации.

Антикоагуланти
Едновременното приложение на езетимиб (10 mg веднъж дневно) не оказва значително въздействие върху бионаличността на варфарин и протромбиновото време в проучване при

дванадесет здрави възрастни мъже. Въпреки това има постмаркетингови съобщения за увеличен INR при пациенти, при които езетимиб е добавен към варфарин или флуиндион.

Ако Nustendi се добави към варфарин, други кумаринови антикоагуланти или флуиндион, INR следва да бъде наблюдавано по подходящ начин (вж. точка 4.4).

Други проучени взаимодействия
Бемпедоевата киселина не оказва въздействие върху фармакокинетиката на пероралните контрацептиви норетиндрон/етинилестрадиол. При клиничните проучвания на взаимодействията езетимиб не оказва въздействие върху фармакокинетиката на пероралните контрацептиви етинилестрадиол и левоноргестрел. Бемпедоевата киселина не оказва въздействие върху фармакокинетиката или фармакодинамиката на метформин.

При клинични проучвания на взаимодействията езетимиб не повлиява фармакокинетиката на дапсон, декстрометорфан, дигоксин, глипизид, толбутамид или мидазолам при едновременно приложение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Nustendi е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Липсват или има ограничени данни от употребата на Nustendi при бременни жени. Проучванията при животни с бемпедоева киселина показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Тъй като бемпедоевата киселина понижава синтеза на холестерол и вероятно синтеза на други производни на холестерола, необходими за нормалното фетално развитие, Nustendi може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага при бременни жени. Приемът на Nustendi трябва да бъде прекратен преди зачеването или веднага след планиране или установяване на бременността (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението (вж. точка 4.4).

Кърмене

Бемпедоевата киселина и езетимиб и техните активни метаболити се екскретират в кърмата в много малки количества (средна относителна доза при кърмачето (mean relative infant dose, RID) приблизително 0,5% за бемпедоевата киселина и 0,04% за езетимиб), ето защо при терапевтични дози Nustendi не се очакват въздействия върху кърмените новородени/кърмачетата (вж. точка 5.2).

Може да се обмисли употребата на Nustendi в периода на кърмене, като се прецени ползата от кърменето за детето спрямо ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на Nustendi върху фертилитета при хора. Въз основа на проучванията при животни не се очаква въздействие върху репродукцията или фертилитета на Nustendi (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Nustendi повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Когато се управляват превозни средства или се използват машини, трябва да се вземе под внимание, че при употребата на бемпедоева киселина и езетимиб се съобщава за замайване (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при Nustendi са хиперурикемия (4,7%) и констипация (4,7%).

При плацебо-контролирани проучвания фаза 3 при първична хиперлипидемия с бемпедоева киселина повече пациенти, приемащи бемпедоева киселина, в сравнение с плацебо преустановяват лечението поради мускулни спазми (0,7% спрямо 0,3%), диария (0,5% спрямо < 0,1%), болка в крайниците (0,4% спрямо 0) и гадене (0,3% спрямо 0,2%), въпреки че разликите между бемпедоева киселина и плацебо не са значими.

Сериозните нежелани реакции, съобщавани за езетимиб, са миопатия, рабдомиолиза, хепатит, свръхчувствителност, анафилаксия, ангиоедем, еритема мултиформе, холелитиаза, холецистит, панкреатит и тромбоцитопения.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени при Nustendi, са представени по системо-органен клас и честота в Таблица 1. Всички допълнителни нежелани реакции, за които се съобщава при приема на бемпедоева киселина (на базата на честотата от проучванията фаза 3 при първична хиперлипидемия и коригираната за експозиция честота от проучването CLEAR Outcomes) или езетимиб, също са представени за по-изчерпателен профил на нежеланите реакции на Nustendi.

Честотите се определят по следния начин: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции (клинични проучвания и постмаркетингов опит)

Системо-органен клас (СОК)	Нежелани реакции	Категории по честота
Нежелани реакции при Nustendi		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия[а] Понижено ниво на хемоглобин	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперурикемия[а,б]	Чести
	Понижен апетит	Чести
Нарушения на нервната система	Замайване Главоболие	Чести
Съдови нарушения	Хипертония	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Констипация Диария Коремна болка Гадене Сухота в устата Флатуленция Гастрит	Чести

Системо-органен клас (СОК)	Нежелани реакции	Категории по честота
Хепатобилиарни нарушения	Повишени функционални чернодробни показатели[в]	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба Мускулни спазми Миалгия Болка в крайниците Артралгия	Чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Повишен креатинин в кръвта	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора Астения	Чести
Допълнителни нежелани реакции при употребата на бемпедоева киселина		
Нарушения на метаболизма и храненето	Подагра	Чести
	Намалено тегло[д]	Нечести
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аспартат аминотрансфераза	Чести
	Повишена аланин аминотрансфераза	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Намалена скорост на гломерулна филтрация	Чести
	Повишена урея в кръвта	Нечести
Допълнителни нежелани реакции при употребата на езетимиб		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност, включително обрив, уртикария, анафилаксия и ангиоедем	С неизвестна честота
Психични нарушения	Депресия	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Парестезия[г]	С неизвестна честота
Съдови нарушения	Горещи вълни	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Диспепсия Гастроезофагеална рефлуксна болест	Нечести
	Панкреатит	С неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена аланин аминотрансфераза Повишена гамаглутамилтрансфераза	Нечести
	Хепатит Холелитиаза Холецистит	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Пруритус (сърбеж)[г]	Нечести
	Еритема мултиформе	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Повишено ниво на креатин фосфокиназа в кръвта	Чести
	Болка във врата Мускулна слабост[г]	Нечести
	Миопатия/рабдомиолиза	С неизвестна честота

Системо-органен клас (СОК)	Нежелани реакции	Категории по честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка в гръдния кош Болка Периферен оток[г]	Нечести

а. Вижте точка 4.5.
б. Хиперурикемията включва хиперурикемия и повишена пикочна киселина
в. Повишените чернодробни функционални показатели включват повишени чернодробни функционални показатели и отклонения при чернодробни функционални показатели
г. Нежелани реакции при езетимиб, прилаган едновременно със статин
д. (проучване CLEAR Outcomes) Намаляване на теглото се наблюдава само при пациенти с индекс на телесната маса (body mass index, BMI) на изходното ниво ≥30 kg/m^2, със средно намаляване на телесното тегло от -2,28 kg на месец 36. Средното намаляване на телесното тегло е ≤0,5 kg при пациенти с BMI на изходното ниво от 25 до <30 kg/m^2. Бемпедоевата киселина не се асоциира със средна промяна на телесното тегло при пациенти с BMI на изходното ниво <25 kg/m^2

Описание на избрани нежелани реакции

Повишени серумни нива на пикочна киселина
Nustendi повишава серумните нива на пикочна киселина вероятно поради инхибиране на реналния тубуларен OAT2 от бемпедоевата киселина (вж. точка 4.5). Средно повишение от 35,7 микромола/l (0,6 mg/dl) в пикочната киселина в сравнение с изходната стойност се наблюдава при приложение на Nustendi на седмица 12. Повишението на серумните нива на пикочна киселина обикновено възниква в рамките на първите 4 седмици от лечението и се връща на изходното ниво след преустановяване на лечението. Не се съобщава за подагра при приложение на Nustendi. В проучванията фаза 3 при първична хиперлипидемия на бемпедоева киселина за подагра се съобщава при 1,4% от пациентите, лекувани с бемпедоева киселина, и при 0,4% от пациентите, лекувани с плацебо. В проучването CLEAR Outcomes средно повишение с 47,6 микромола/l (0,8 mg/dl) на пикочната киселина в сравнение с изходната стойност се наблюдава при пациенти, лекувани с бемпедоева киселина, на месец 3 и подагра също се съобщава по-често при пациентите, лекувани с бемпедоева киселина (3,1%), отколкото при пациентите, лекувани с плацебо (2,1%). И в двете терапевтични групи има по-голяма вероятност пациентите, съобщили за подагра, да имат анамнеза за подагра и/или изходни стойности на пикочна киселина над ULN (вж. точка 4.4). При пациенти, лекувани съпътстващо с бемпедоева киселина и фибрат, се наблюдава увеличение на честотата на хиперурикемия. В проучването CLEAR Outcomes хиперурикемия се съобщава по-често при пациенти, лекувани с бемпедоева киселина, които са приемали фибрат на изходното ниво (19,5%), в сравнение с пациенти, които не са приемали фибрат (10,4%), вижте точка 4.5. Не е наблюдавано увеличение на честотата на подагра при пациенти, лекувани с бемпедоева киселина, приемали фибрат на изходното ниво (1,1%), в сравнение с пациенти, които не са приемали фибрат (3,2%).

Ефекти върху серумния креатинин и урейния азот в кръвта
Nustendi повишава серумния креатинин и урейния азот в кръвта (blood urea nitrogen, BUN). Средно повишение от 1,8 микромола/l (0,02 mg/dl) в серумния креатинин и средно повишение от 1,0 mmol/l (2,7 mg/dl) в BUN в сравнение с изходните стойности се наблюдава при приложението на Nustendi на седмица 12. Повишението на серумния креатинин и BUN обикновено настъпва в рамките на първите 4 седмици от лечението и се връща на изходното ниво след преустановяване на лечението. Подобни средни повишения на серумния креатинин (5,8 микромола/l (0,066 mg/dl)) и BUN (0,82 mmol/l (2,3 mg/dl)) се наблюдават с бемпедоева киселина в проучването CLEAR Outcomes.

Наблюдаваните повишения на серумния креатинин може да бъдат свързани с инхибирането от бемпедоевата киселина на OAT2-зависимата бъбречна тубулна секреция на креатинин (вж. точка 4.5), представляващо взаимодействие от типа лекарство-ендогенен субстрат, и не показва влошаване на бъбречната функция. Този ефект трябва да се вземе предвид при тълкуването на промените в изчисления креатининов клирънс при пациентите, които са на терапия с Nustendi, особено при пациенти със заболявания или такива, приемащи лекарствени продукти, които изискват проследяване на изчисления креатининов клирънс.

Повишения на чернодробните ензими
При 2,4% от пациентите, лекувани с Nustendi, се съобщават повишения на чернодробните трансаминази (AST и/или ALT) ≥ 3× ULN в сравнение с пациентите на плацебо. В четири проучвания фаза 3 при първична хиперлипидемия на бемпедоевата киселина честотата на повишенията (≥ 3× ULN) в нивата на чернодробните трансаминази (AST и/или ALT) е 0,7% при пациентите, лекувани с бемпедоева киселина, и 0,3% за плацебо. В контролирани клинични изпитвания на комбинацията езетимиб, започнат едновременно със статин, честотата на последващите повишения (≥ 3× ULN) в нивата на чернодробните трансаминази е 1,3% за пациентите, лекувани с езетимиб, прилаган със статини, и 0,4% за пациентите, лекувани само със статини. В проучването CLEAR Outcomes случаите на повишаване ≥ 3 × ULN на нивата на чернодробните трансаминази също възникват по-често при пациенти, лекувани с бемпедоева киселина (1,6%), отколкото при пациентите, лекувани с плацебо (1,0%). Повишението на трансаминазите с бемпедоева киселина или езетимиб не е свързано с други данни за чернодробна дисфункция (вж. точка 4.4).

Понижено ниво на хемоглобин
В проучванията фаза 3 при първична хиперлипидемия на бемпедоева киселина понижение на хемоглобина спрямо изходната стойност с ≥ 20 g/l и < долната граница на нормата (lower limit of normal, LLN) се наблюдава при 4,6% от пациентите в групата на бемпедоева киселина в сравнение с 1,9% от пациентите на плацебо. По-големи от 50 g/l и < LLN понижения на хемоглобина се отчитат при сходни стойности в групите на бемпедоева киселина и плацебо (съответно 0,2% спрямо 0,2%). Понижението на хемоглобина обикновено настъпва в рамките на първите 4 седмици от лечението и се връща на изходното ниво след преустановяване на лечението. Сред пациентите, които са имали нормални стойности на хемоглобина на изходното ниво, при 1,4% в групата на бемпедоева киселина и 0,4% в плацебо групата са отчетени стойности на хемоглобина под LLN по време на лечението. В проучванията фаза 3 при първична хиперлипидемия анемия се съобщава при 2,5% от пациентите, лекувани с бемпедоева киселина, и при 1,6% от пациентите, лекувани с плацебо. В проучването CLEAR Outcomes се наблюдават подобни понижения на хемоглобина и също се съобщава за анемия по-често при пациентите, лекувани с бемпедоева киселина (4,7%), отколкото при пациентите, лекувани с плацебо (3,9%). При пациенти, лекувани съпътстващо с бемпедоева киселина и фибрат, се наблюдава увеличение на честотата на анемия. В проучването CLEAR Outcomes анемия се съобщава по-често при пациенти, лекувани с бемпедоева киселина, които са приемали фибрат на изходното ниво (9,6%), в сравнение с пациенти, които не са приемали фибрат (4,5%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и да се предприемат необходимите поддържащи мерки.

Бемпедоева киселина
В клинични изпитвания са приложени дози до 240 mg/ден (1,3 пъти одобрената препоръчителна доза) без признаци за дозолимитираща токсичност. В проучвания при животни не са наблюдавани нежелани събития при експозиция до 14 пъти по-висока от тази при пациенти, лекувани със 180 mg бемпедоева киселина веднъж дневно.

Езетимиб
В клинични проучвания приложението на езетимиб 50 mg/ден на 15 здрави участници за период до 14 дни или 40 mg/ден на 18 пациенти с първична хиперхолестеролемия до 56 дни не води до повишаване на честотата на нежеланите събития. При животни не е наблюдавана токсичност след единични перорални дози 5 000 mg/kg езетимиб при плъхове и мишки и 3 000 mg/kg при кучета.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, модифициращи серумните липиди. Комбинации на различни средства, модифициращи серумните липиди, АТС код: C10BA10

Механизъм на действие

Nustendi съдържа бемпедоева киселина и езетимиб, две съединения, понижаващи LDL-C, с допълващи се механизми на действие. Той намалява повишения LDL-C чрез двойно инхибиране на синтеза на холестерол в черния дроб и на абсорбцията на холестерол в тънките черва.

Бемпедоева киселина
Бемпедоевата киселина е инхибитор на аденозинтрифосфат-цитратлиазата (adenosine triphosphate-citrate lyase, ACL), която понижава LDL-C чрез инхибиране на синтеза на холестерол в черния дроб. ACL е ензим, който участва в процеса на биосинтез на холестерол в по-начален етап от 3-хидрокси-3-метил-глутарил коензим А (HMG-CoA) редуктазата. Бемпедоевата киселина изисква активиране с коензим А (CoA) чрез дълговерижна ацил-CoA синтетаза 1 (ACSVL1) до ETC-1002-CoA. ACSVL1 се експресира предимно в черния дроб, а не в скелетните мускули. Инхибирането на ACL от ETC-1002-CoA води до намаляване на синтеза на холестерол в черния дроб и понижава LDL-C в кръвта чрез възходяща регулация на рецепторите за липопротеини с ниска плътност. Освен това инхибирането на ACL от ETC-1002-CoA води до съпътстващо потискане на биосинтеза на мастни киселини в черния дроб.

Езетимиб
Езетимиб намалява холестерола в кръвта, като инхибира абсорбцията на холестерол в тънките черва. Доказано е, че таргетната молекула на езетимиб е стеролният транспортер, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който участва в ъптейка на холестерол и фитостероли в червата. Езетимиб се локализира на вилозната бариера върху лигавицата на тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерола, което води до намаляване на холестерола, достигащ до черния дроб от червата.

Фармакодинамични ефекти

Приложението на бемпедоева киселина и езетимиб самостоятелно и в комбинация с други липидомодифициращи лекарствени продукти понижава LDL-C, холестерола, свързан с невисокоплътностни липопротеини (не-HDL-C), аполипопротеина B (apo B) и общия холестерол (total cholesterol, TC) при пациенти с хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия. Бемпедоевата киселина понижава С-реактивния протеин (C-reactive protein, CRP) при пациенти с хиперлипидемия.

Тъй като пациентите с диабет са изложени на повишен риск от атеросклеротично сърдечносъдово заболяване, клиничните изпитвания на бемпедоева киселина включват пациенти със захарен диабет. В подгрупата пациенти с диабет са наблюдавани по-ниски нива на хемоглобин A1c (HbA1c) в сравнение с плацебо (средно 0,2%). При пациенти без диабет не е наблюдавана разлика в HbA1c между бемпедоева киселина и плацебо и няма разлики в честотата на хипогликемия.

Сърдечна електрофизиология
Проведено е изпитване за влиянието на бемпедоева киселина върху QT интервала. При доза 240 mg (1,3 пъти повече от одобрената препоръчителна доза), бемпедоевата киселина не удължава QT интервала в клинично значима степен.

Ефектът на езетимиб или на комбинирания продукт бемпедоева киселина/езетимиб върху QT интервала не е оценяван.

Клинична ефикасност и безопасност

Доказано е, че езетимиб 10 mg намалява честотата на сърдечносъдови събития.

Клинична ефикасност и безопасност при първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия
Ефикасността на Nustendi е оценена в анализ на чувствителността при 301 пациенти, които получават лечение в CLEAR Combo (Проучване 1002-053). Този анализ изключва всички данни от 3 центъра (81 пациенти) поради системно неспазване на всички четири лечения от страна на пациентите. Проучването е с 4 рамена, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, паралелно групово, 12-седмично изпитване при пациенти с висок сърдечносъдов риск и хиперлипидемия. Пациентите, рандомизирани 2:2:2:1, получават Nustendi перорално в доза 180 mg/10 mg дневно (n=86), бемпедоева киселина 180 mg дневно (n=88), езетимиб 10 mg дневно (n=86) или плацебо веднъж дневно (n=41) като допълнение към максимално поносима терапия със статини. Максимално поносимата терапия със статини може да включва схеми на лечение със статин, различни от ежедневното прилагане, или без прилагане на статин. Пациентите са стратифицирани по сърдечносъдов риск и интензивност на терапията със статини на изходното ниво. Пациентите, приемащи симвастатин 40 mg или повече на ден, са изключени от изпитването.

Демографските характеристики и характеристиките на заболяването на изходното ниво са балансирани между терапевтичните рамена. Общо средната възраст на изходното ниво е 64 години (диапазон: от 30 до 87 години), 50% са ≥ 65 години, 50% са жени, 81% са бели, 17% са чернокожи, 1% са азиатци и 1% са други. По време на рандомизацията 61% от пациентите на бемпедоева киселина/езетимиб, 69% от пациентите на бемпедоева киселина, 63% от пациентите на езетимиб и 66% от пациентите на плацебо получават терапия със статини; 36% от пациентите на бемпедоева киселина/езетимиб, 35% от пациентите на бемпедоева киселина, 29% от пациентите на езетимиб и 41% от пациентите на плацебо получават високоинтензивна терапия със статини. Средната стойност на LDL-C на изходното ниво е 3,9 mmol/l (149,7 mg/dl). Повечето пациенти (94%) завършват проучването.

Nustendi значимо понижава LDL-C от изходното ниво до седмица 12 в сравнение с плацебо (-38,0%; 95% CI: -46,5%, -29,6%; p < 0,001). Максималните ефекти на понижаване на LDL-C се наблюдават още през седмица 4, а ефикасността се запазва през целия период на изпитването. Nustendi също намалява значимо не-HDL-C, apo B, и TC (вж. Таблица 2).

Таблица 2: Ефекти от лечението с Nustendi върху липидните параметри при пациенти с висок сърдечносъдов риск и хиперлипидемия при фонови схеми на терапия със статини (средна процентна промяна от изходното ниво до седмица 12)

	Nustendi 180 mg/10 mg n=86	**Бемпедоева киселина 180 mg n=88**	**Езетимиб 10 mg n=86**	**Плацебо n=41**
LDL-C, n	86	88	86	41
LS Средно (SE)	-36,2 (2,6)	-17,2 (2,5)	-23,2 (2,2)	1,8 (3,5)
не-HDL-C, n	86	88	86	41
LS Средно (SE)	-31,9 (2,2)	-14,1 (2,2)	-19,9 (2,1)	1,8 (3,3)
apo B, n	82	85	84	38
LS Средно (SE)	-24,6 (2,4)	-11,8 (2,2)	-15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
TC, n	86	88	86	41
LS Средно (SE)	-26,4 (1,9)	-12,1 (1,8)	-16,0 (1,6)	0,7 (2,5)

apo B = аполипопротеин B; HDL-C = холестерол с висока плътност, LDL C = холестерол с ниска плътност; LS = най-малки квадрати; TC = общ холестерол.
Фонов статин: аторвастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин.

Приложение на бемпедоева киселина при фонова терапия с езетимиб
CLEAR Tranquility (Проучване 1002-048) е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано 12-седмично проучване фаза 3 при първична хиперлипидемия, оценяващо ефикасността на бемпедоевата киселина спрямо плацебо при понижаване на LDL-C, при добавяне към езетимиб при пациенти с повишен LDL-C, които имат анамнеза за непоносимост към статини и не могат да понасят по-висока от най-ниската одобрена начална доза на статин. Изпитването включва 269 пациенти, рандомизирани 2:1, които получават или бемпедоева киселина (n=181), или плацебо (n=88) като допълнение към езетимиб 10 mg дневно в продължение на 12 седмици.

Общо средната възраст, на изходното ниво е 64 години (диапазон: от 30 до 86 години), 55% са ≥ 65 години, 61% са жени, 89% са бели, 8% са чернокожи, 2% са азиатци и 1% са други. Средната изходна стойност на LDL-C е 3,3 mmol/l (127,6 mg/dl). По време на рандомизацията 33% от пациентите на бемпедоева киселина в сравнение с 28% от пациентите на плацебо получават терапия със статини в дози по-ниски или равни на най-ниските одобрени дози. Прилагането на бемпедоева киселина при пациенти на фонова терапия с езетимиб значимо намалява LDL-C от изходното ниво до седмица 12 в сравнение с плацебо и езетимиб ($p < 0,001$). Прилагането на бемпедоева киселина с фонова терапия с езетимиб също значимо намалява не-HDL-C, apo B, и TC (вж. Таблица 3).

Таблица 3: Ефекти от лечението с бемпедоева киселина в сравнение с плацебо при пациенти с непоносимост към статини на фонова терапия с езетимиб (средна процентна промяна от изходното ниво до седмица 12)

	CLEAR Tranquility (Проучване 1002-048) (N=269)	
	Бемпедоева киселина 180 mg + Фонов езетимиб 10 mg n=181	**Плацебо + Фонов езетимиб 10 mg n=88**
LDL-C[a], n	175	82
LS Средно	-23,5	5,0
не-HDL-C[a], n	175	82
LS Средно	-18,4	5,2
apo B[a], n	180	86
LS Средно	-14,6	4,7
TC[a], n	176	82
LS Средно	-15,1	2,9

apo B = аполипопротеин B; HDL-C = холестерол с висока плътност; LDL C = холестерол с ниска плътност; LS = най-малки квадрати; TC = общ холестерол.

Фонов статин: аторвастатин, симвастатин, розувастатин, правастатин, ловастатин

a. Процентната промяна спрямо изходното ниво е проучена чрез ковариационен анализ (ANCOVA), като лечението и групите на рандомизация се приемат за фактори, а изходният липиден параметър – за ковариата.

Клинична ефикасност и безопасност при превенция на сърдечносъдови събития

CLEAR Outcomes (Проучване 1002-043) е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване, чието протичане се обуславя от възникващите събития, при 13 970 възрастни пациенти с установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване (ССЗ) (70%) или с висок риск от атеросклеротично ССЗ (30%). Пациентите с установено ССЗ имат документирана анамнеза за исхемична болест на сърцето, симптоматична периферна артериална болест и/или атеросклероза на мозъчните съдове. Смята се, че пациентите без установено ССЗ са с висок риск от ССЗ, ако отговарят на поне един от следните критерии: (1) захарен диабет (тип 1 или тип 2) при жени над 65-годишна възраст или мъже над 60-годишна възраст или (2) скор за оценка на риска по Reynolds (Reynolds Risk score) > 30% или скор за оценка на риска по SCORE (SCORE Risk score) > 7,5% над 10 години, или 3) коронарен калциев скор > 400 Agatston единици по което и да е време в миналото. Пациентите са рандомизирани 1:1 да получават или Nustendi 180 mg на ден (n = 6 992), или плацебо (n = 6 978) самостоятелно или като добавка към други фонови липидопонижаващи терапии, които биха могли да включват много ниски дози статини. Общо взето повече от 95% от пациентите са проследени до края на изпитването или до смърт и по-малко от 1% са изгубени за проследяването. Медианата на продължителността на проследяване е 3,4 години.

Средната възраст на изходното ниво е 65,5 години, 48% са жени, 91% са бели. Избрани допълнителни характеристики на изходното ниво включват хипертония (85%), захарен диабет (46%), захарен преддиабет (42%), настоящи пушачи (22%), eGFR < 60 ml/min на 1,73 m^2 (21%) и среден индекс на телесната маса 29,9 kg/m^2. Средната изходна стойност на LDL-C е 3,6 mmol/l (139 mg/dl). На изходното ниво 41% от пациентите приемат поне една липидомодифицираща терапия, включително езетимиб (12%), и много ниска доза статини (23%).

Бемпедоевата киселина значимо намалява риска по отношение на първичната съставна крайна точка – големи нежелани сърдечносъдови събития (major adverse cardiovascular events, MACE-4), която се състои от сърдечносъдова смърт, нелетален инфаркт на миокарда, нелетален инсулт или коронарна реваскуларизация, с 13% в сравнение с плацебо (коефициент на риск: 0,87; 95% CI: 0,79; 0,96; p = 0,0037). Също така рискът по отношение на основната вторична MACE-3 съставна крайна точка (сърдечносъдова смърт, нелетален инфаркт на миокарда или нелетален инсулт) е значително понижен с 15% в сравнение с плацебо (коефициент на риск: 0,85; 95% CI: 0,76; 0,96; p = 0,0058). Резултатът за първичната съставна крайна точка общо взето съвпада в

предварително определените подгрупи (включително възраст на изходното ниво, расова принадлежност, етническа принадлежност, пол, рискова категория на LDL-C, прием на статини, прием на езетимиб и диабет). Точковата оценка за коефициента на риск за MACE-4 е 0,94 (95% CI: 0,74; 1,20) в подгрупата пациенти, употребяващи езетимиб на изходното ниво. За ограничената подгрупа пациенти с употреба на езетимиб на изходното ниво и с висок сърдечносъдов риск (n=335) понижението на LDL-C е -26,7% (95% CI; -30,9%, -22,4%), но понижението на сърдечносъдовия риск не може да бъде изчислено.

Въздействието на бемпедоевата киселина върху отделните компоненти на първичната крайна точка включва 27% намаление на риска от нелетален инфаркт на миокарда и 19% намаление на риска от коронарна реваскуларизация в сравнение с плацебо. Няма статистически значима разлика в намалението на нелеталния инсулт и риска от сърдечносъдова смърт в сравнение с плацебо. Резултатите от първичната и основните вторични крайни точки за ефикасност са дадени в Таблица 4. Изчисленията по Kaplan-Meier на кумулативната честота на MACE-4 първичната и MACE-3 вторичната крайна точка са показани на Фигури 1 и 2 по-долу. Кумулативната честота на MACE-4 първичната крайна точка се отделя на месец 6.

Освен това разликата между бемпедоева киселина и плацебо в средната процентна промяна на LDL-C от изходното ниво до месец 6 е -20% (95% CI: -21%; -19%).

Таблица 4: Ефект на бемпедоевата киселина върху големи сърдечносъдови събития

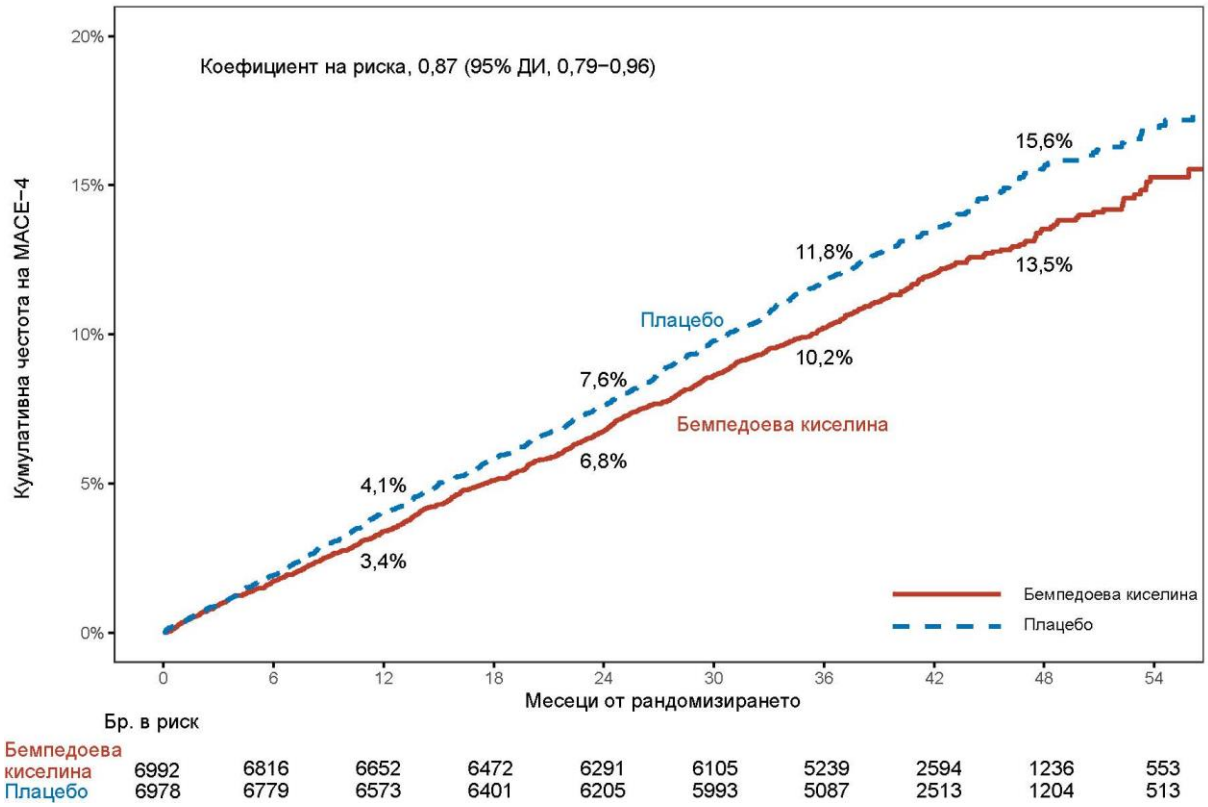
	Бемпедоева киселина N=6 992	**Плацебо N=6 978**	**Бемпедоева киселина спр. плацебо**
Крайна точка	**n (%)**	**n (%)**	**Коефициент на риск[а] (95% CI) *p*-стойност[б]**
Първична съставна крайна точка			
Сърдечносъдова смърт, нелетален инфаркт на миокарда, нелетален инсулт, коронарна реваскуларизация (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79; 0,96) 0,0037
Компоненти на първичната крайна точка			
Нелетален инфаркт на миокарда	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62; 0,87)
Коронарна реваскуларизация	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92)
Нелетален инсулт	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64; 1,05)
Сърдечносъдова смърт	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88; 1,24)
Основни вторични крайни точки			
Сърдечносъдова смърт, нелетален инфаркт на миокарда, нелетален инсулт (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76; 0,96) 0,0058
Летален и нелетален инфаркт на миокарда	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66; 0,91) 0,0016
Коронарна реваскуларизация	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92) 0,0013
Летален и нелетален инсулт	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67; 1,07) NS

CI= доверителен интервал; MACE = голямо нежелано сърдечносъдово събитие (major adverse cardiovascular event); NS=незначимо

a. Коефициентът на риск и съответният 95% CI се основават модел на Cox за пропорционалност на риска, включващ лечението като обяснителна променлива.
a. p-стойността е базирана на log rank тест.

Бележка: тази таблица представя също времето до първа поява на всеки от компонентите на MACE; пациентите може да са включени в повече от 1 категория

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за времето до първо възникване на MACE-4



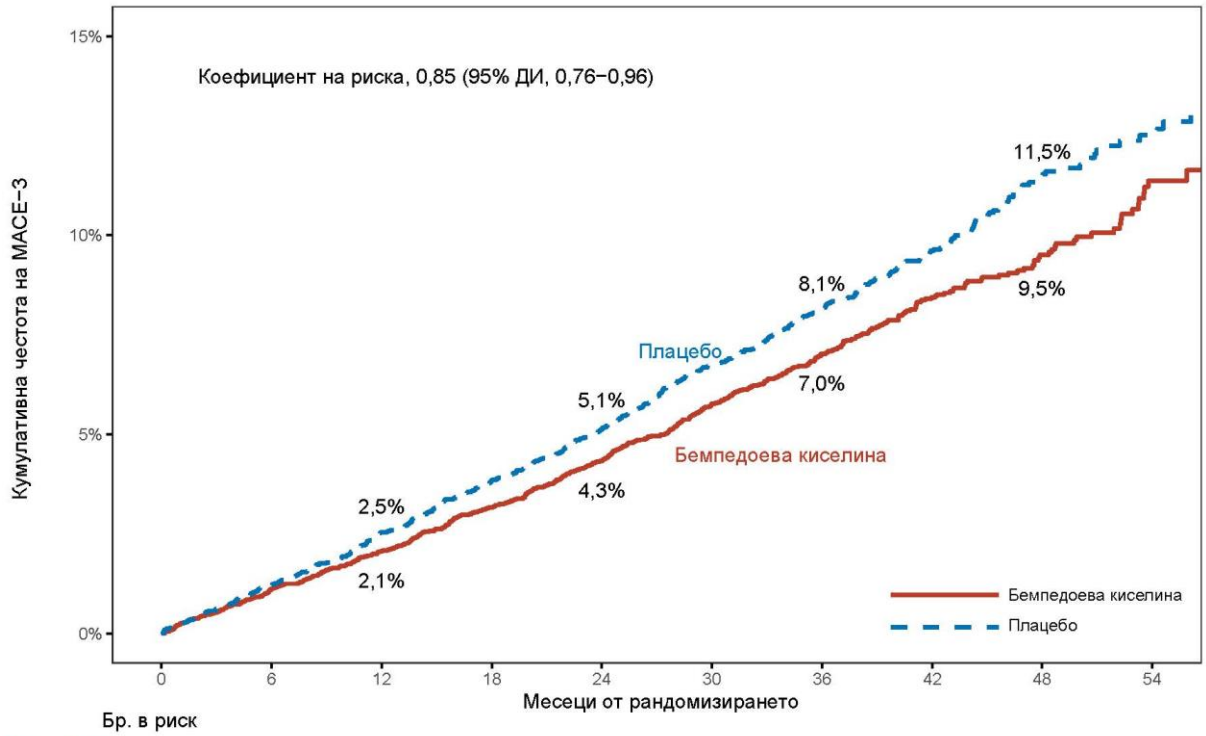
Бр. в риск

Бемпедоева киселина	6992	6816	6652	6472	6291	6105	5239	2594	1236	553
Плацебо	6978	6779	6573	6401	6205	5993	5087	2513	1204	513

MACE = голямо нежелано сърдечносъдово събитие

Бележка: MACE-4 дефинирано като съставната крайна точка – СС смърт, нелетален МИ, нелетален инсулт или коронарна реваскуларизация.

Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier за времето до първо възникване на MACE-3



Бр. в риск

Бемпедоева киселина	6992	6859	6743	6604	6456	6297	5435	2717	1311	588
Плацебо	6978	6828	6677	6536	6368	6191	5304	2638	1276	554

MACE = голямо нежелано сърдечносъдово събитие
Бележка: MACE-3 дефинирано като съставната крайна точка – СС смърт, нелетален МИ или нелетален инсулт.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Nustendi във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на повишен холестерол (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Nustendi
Бионаличността на таблетките бемпедоева киселина/езетимиб е сходна с бионаличността на таблетките на отделните компоненти, прилагани едновременно. Стойностите на максималната серумна концентрация (C_{max}) за бемпедоева киселина и нейния активен метаболит (ESP15228) са сходни по отношение на лекарствените форми, но стойностите на C_{max} за езетимиб и глюкуронида на езетимиб са съответно приблизително 13% и 22% по-ниски при бемпедоева киселина/езетимиб спрямо тези при таблетките на отделните компоненти, прилагани едновременно. Като се има предвид общата степен на експозиция на езетимиб и езетимиб-глюкуронид (измерена чрез AUC), 22% по-ниска C_{max} е малко вероятно да бъде клинично значима.

Не е наблюдавано клинично значимо фармакокинетично взаимодействие, когато езетимиб се прилага съвместно с бемпедоева киселина. AUC и C_{max} на общия езетимиб (езетимиб и неговия глюкуронид) и езетимиб-глюкуронид се повишават съответно 1,6 и 1,8 пъти, когато се приема единична доза езетимиб с бемпедоева киселина в стационарно състояние. Това повишение вероятно се дължи на инхибиране на OATP1B1 от бемпедоевата киселина, което води до намалено чернодробно поемане и впоследствие до намалено елиминиране на езетимиб-глюкуронид. Повишенията на AUC и C_{max} за езетимиб са под 20%.

Бемпедоева киселина
Фармакокинетичните данни показват, че бемпедоевата киселина се абсорбира с медиана на времето за достигане на максимална концентрация 3,5 часа, когато се прилага като таблетки Nustendi от 180 mg. Фармакокинетичните параметри на бемпедоевата киселина са представени като средна стойност [стандартно отклонение (SD)], освен ако не е посочено друго. Бемпедоевата киселина може да се счита за предлекарство, което се активира интрацелуларно от ACSVL1 до ETC-1002-CoA. C_{max} и AUC в стационарно състояние след приложение на многократни дози при пациенти с хиперхолестеролемия са съответно 24,8 (6,9) микрограма/ml и 348 (120) микрограма h/ml. Фармакокинетиката на бемпедоевата киселина в стационарно състояние обикновено е линейна в диапазона от 120 mg до 220 mg. След многократно приложение на препоръчителната доза не са наблюдавани времевозависими промени във фармакокинетиката на бемпедоевата киселина, а стационарното състояние на бемпедоевата киселина се достига след 7 дни. Средният индекс на кумулиране на бемпедоева киселина е приблизително 2,3 пъти.

Езетимиб
След перорално приложение езетимиб се абсорбира бързо и се конюгира в голяма степен до фармакологично активен фенолен глюкуронид (езетимиб-глюкуронид). Средните стойности на C_{max} се достигат в рамките на 1 до 2 часа за езетимиб-глюкуронид и на 4 до 12 часа за езетимиб. Абсолютната бионаличност на езетимиб не може да бъде определена, тъй като съединението е практически неразтворимо във водна среда, подходяща за инжектиране. Езетимиб претърпява екстензивен ентерохепатален кръговрат, като могат да се наблюдават множество пикове в концентрацията на езетимиб.

Ефект на храната
След приложението на бемпедоева киселина/езетимиб с богата на мазнини, висококалорична закуска при здрави доброволци AUC на бемпедоевата киселина и езетимиб са сравними със стойностите след прием на гладно. В сравнение с прием на гладно при прием след хранене се отчита съответно 30% и 12% понижение на C_{max} на бемпедоевата киселина и езетимиб. Сравнено с прием на гладно при прием след хранене се отчита съответно 12% и 42% понижение на AUC на езетимиб-глюкуронид и C_{max}. Този ефект на храната не се счита за клинично значим.

Разпределение

Проучване на кърменето при 8 здрави кърмачки оценява концентрациите на бемпедоева киселина и езетимиб в зрялата кърма. Nustendi 180 mg/10 mg перорална таблетка е приемана веднъж дневно в продължение на шест последователни дни. Изчислената средногеометрична стойност на C_{max} на бемпедоева киселина и езетимиб в кърмата е съответно 107,5 ng/ml (диапазон: 56 до 234 ng/ml) и 0,630 ng/ml (диапазон: 0,300 до 1,1 ng/ml). Максималната екскреция на бемпедоева киселина и езетимиб е в рамките на 3 часа след приложението.

Бемпедоева киселина и езетимиб се откриват в кърмата на кърмачки, които са приемали шест последователни дневни дози от 180 mg бемпедоева киселина плюс 10 mg езетимиб, приложен като единична таблетка. Средната дневна доза при кърмачето чрез кърмата е приблизително 0,03 mg/ден (95% CI: 0,01; 0,06) за бемпедоева киселина и 0, 0002 mg/ден (95% CI: 0,0001; 0,0003) за езетимиб. Изчислената средна дневна перорална доза при кърмачето е 0,0109 mg/kg/ден за бемпедоева киселина и 0,0001 mg/kg/ден за езетимиб въз основа на стандартен прием на кърма за кърмачета от 150 ml/kg/ден. Средната (SD) относителна доза при кърмачето (RID) е приблизително 0,5 (0,29)% за бемпедоева киселина и 0,04 (0,01)% за езетимиб от съответните дози на майката, коригирани според теглото. Концентрациите на активния метаболит на бемпедоевата киселина ESP15228 в кърмата са под границата на количествено определяне (20 ng/ml) при 7 от 8 проучвани участнички. Средните количества от 0,0010 mg езетимиб-глюкуронид, активния метаболит на езетимиб, се откриват в кърмата през 24-те часа след последната доза на майката от 180 mg/10 mg. Липсва информация относно ефектите на Nustendi върху кърмачето или ефектите върху продукцията на кърма. Трябва да се вземат предвид ползите за развитието и здравето от кърменето заедно с клиничната

необходимост от Nustendi за майката и всички потенциални нежелани ефекти върху кърмачето от Nustendi или от подлежащото заболяване на майката.

Бемпедоева киселина
Привидният обем на разпределение на бемпедоевата киселина (V/F) е 18 l. Свързването с плазмените протеини на бемпедоева киселина, на нейния глюкуронид и на активния й метаболит ESP15228 е съответно 99,3%, 98,8% и 99,2%. Бемпедоевата киселина не се разпределя в червените кръвни клетки.

Езетимиб
Езетимиб и езетимиб-глюкуронид се свързват съответно 99,7% и от 88% до 92% с протеините в човешката плазма.

Биотрансформация

Бемпедоева киселина
Проучванията *in vitro* за метаболитни взаимодействия предполагат, че бемпедоевата киселина, както и нейните активни метаболити и глюкурониди, не се метаболизират от и не инхибират, нито индуцират цитохром P450 ензими.

Основният път на елиминиране на бемпедоевата киселина е чрез метаболизъм до ацилглюкуронид. Бемпедоевата киселина също се превръща обратимо в активен метаболит (ESP15228) на базата на активността на алдо-кето редуктаза от човешки черен дроб, наблюдавана *in vitro*. Средното съотношение на AUC метаболит/основно съединение в плазмата за ESP15228 след многократно прилагане е 18% и остава постоянно във времето. И бемпедоевата киселина, и ESP15228 се преобразуват в неактивни глюкуронидни конюгати *in vitro* от UDP-глюкуронилтрансфераза-2B7 (UGT2B7). Бемпедоевата киселина, ESP15228 и съответните им конюгатни форми се откриват в плазмата, като бемпедоевата киселина, представлява най-голямото количество (46%) от AUC_{0-48h}, а нейният глюкуронид е на следващо място по разпространение (30%). ESP15228 и неговият глюкуронид представляват съответно 10% и 11% от AUC_{0-48h} в плазмата.

Стационарните C_{max} и AUC на еквипотентния активен метаболит (ESP15228) на бемпедоевата киселина при пациенти с хиперхолестеролемия са съответно 3,0 (1,4) микрограма/ml и 54,1 (26,4) микрограма h/ml. ESP15228 вероятно има малък принос за общата клинична активност на бемпедоевата киселина въз основа на системната експозиция и фармакокинетичните свойства.

Езетимиб
В предклиничните проучвания е доказано, че езетимиб не индуцира лекарство-метаболизиращите ензими цитохром P450. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между езетимиб и лекарства, за които е известно, че се метаболизират от цитохроми P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансфераза. Езетимиб се метаболизира основно в тънките черва и черния дроб чрез глюкуронидна конюгация (реакция фаза II) с последваща жлъчна екскреция. При всички оценени видове е наблюдаван минимален оксидативен метаболизъм (реакция фаза I). Езетимиб и езетимиб-глюкуронид са основните съединения на изходното лекарство, открити в плазмата, съставляващи съответно приблизително от 10% до 20% и от 80% до 90% от общото лекарство в плазмата. Както езетимиб, така и езетимиб-глюкуронид бавно се елиминират от плазмата с доказателства за значителен ентерохепатален кръговрат.

Елиминиране

Бемпедоева киселина
Стационарният клирънс (CL/F) на бемпедоевата киселина, определен от популационен фармакокинетичен (ФК) анализ при пациенти с хиперхолестеролемия, е 12,1 ml/min след приложение веднъж дневно; бъбречният клирънс на непроменената бемпедоева киселина

представлява по-малко от 2% от общия клирънс. Средният (SD) полуживот на бемпедоевата киселина при хората е 19 (10) часа в стационарно състояние.

След еднократно перорално приложение на 240 mg бемпедоева киселина (1,3 пъти одобрената препоръчителна доза), 62,1% от общата доза (бемпедоева киселина и нейните метаболити) се установяват в урината, главно като ацилглюкуронид конюгата на бемпедоевата киселина, а 25,4% се установяват във фецеса. По-малко от 5% от приложената доза се екскретира като непроменена бемпедоева киселина общо във фецеса и урината.

Езетимиб
След перорално приложение на 14C-езетимиб (20 mg) при хора общият езетимиб (езетимиб и езетимиб-глюкуронид) представлява приблизително 93% от общата радиоактивност в плазмата. Приблизително 78% и 11% от приложената радиоактивност са установени съответно във фецеса и урината в рамките на 10-дневен период на събиране. След 48 часа радиоактивността в плазмата е под нивата на детекция. Полуживотът на езетимиб и езетимиб-глюкуронид е приблизително 22 часа.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Бемпедоева киселина
Фармакокинетиката на бемпедоевата киселина е оценена в проучвания с единична доза и от популационни ФК анализи при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане. В сравнение с участници с нормална бъбречна функция AUC на бемпедоевата киселина е по-висока 1,4 пъти до 2,2 пъти при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане. AUC на бемпедоевата киселина е по-висока 1,47 пъти (90% CI: 1,01; 2,15) и 1,75 пъти (90% CI: 1,15; 2,68) при участниици с терминален стадий на бъбречна болест (ESRD), на които се прилага бемпедоева киселина (единична доза, 180 mg) съответно 1 час преди хемодиализа (HD), и при участници с ESRD, които получават бемпедоева киселина 23 часа след HD, в сравнение със здрави участници с нормална бъбречна функция.

Бъбречната екскреция представлява второстепенен път на елиминиране на общата непроменена бемпедоева киселина (вж. точка 5.2, Елиминиране) и средните геометрични стойности на AUC експозициите варират от 392 до 480 микрограма·h/ml при участници, които имат от умерена степен на бъбречно увреждане до ESRD на хемодиализа в проучвания с единични дози.

Езетимиб
След единична доза 10 mg езетимиб при пациенти с тежко бъбречно заболяване (n = 8; среден CrCl ≤ 30 ml/min/1,73 m^2) средната AUC за общия езетимиб се увеличава приблизително 1,5 пъти в сравнение със здрави доброволци (n = 9). Този резултат не се счита за клинично значим. Допълнителен пациент в това проучване (след бъбречна трансплантация и получаващ множество лекарствени продукти, включително циклоспорин) има 12 пъти по-голяма експозиция на общия езетимиб.

Чернодробно увреждане
Лечението с Nustendi не се препоръчва при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане поради неизвестните ефекти на повишената експозиция на езетимиб.

Бемпедоева киселина
Фармакокинетиката на бемпедоевата киселина и нейния метаболит (ESP15228) е проучена при пациенти с нормална чернодробна функция или лека или умерена степен на чернодробно увреждане (клас A или B по Child-Pugh) след единична доза (n = 8/група). В сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция средните стойности на C_{max} и AUC на бемпедоевата киселина са намалени съответно с 11% и 22% при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане и съответно с 14% и 16% при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане.

Не се очаква това да доведе до по-ниска ефикасност. Бемпедоевата киселина не е изследвана при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh).

Езетимиб
След единична доза 10 mg езетимиб средната AUC за общия езетимиб се увеличава приблизително 1,7 пъти при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас A по Child-Pugh) в сравнение със здрави пациенти. При 14-дневно проучване с многократно прилагане (10 mg дневно) при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (клас B по Child-Pugh) средната AUC за общия езетимиб е увеличена приблизително 4 пъти на ден 1 и ден 14 в сравнение със здрави пациенти.

Други специални популации

Бемпедоева киселина
От 3 621 пациенти, лекувани с бемпедоева киселина в плацебо-контролираните проучвания, 2 098 (58%) са на възраст > 65 години. Не са наблюдавани никакви общи разлики в безопасността или ефикасността между тези пациенти и по-младите пациенти.

Фармакокинетиката на бемпедоевата киселина не се повлиява от възраст, пол или расова принадлежност. Телесното тегло е статистически значим ковариата. Най-ниският квартил на телесното тегло (< 73 kg) се свързва с приблизително 30% по-голяма експозиция. Повишението на експозицията не е клинично значимо и не се препоръчват корекции на дозата въз основа на теглото.

Езетимиб

Гериатрия
В изследване с многократно прилагане на езетимиб, 10 mg веднъж дневно в продължение на 10 дни плазмените концентрации на общия езетимиб са около 2 пъти по-високи при по-възрастните (≥ 65 години) здрави пациенти в сравнение с по-младите пациенти. Намаляването на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между участниците в старческа възраст и младите участници, лекувани с езетимиб.

Пол
Плазмените концентрации за общия езетимиб са малко по-високи (приблизително 20%) при жените, отколкото при мъжете. Намаляването на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между мъжете и жените, лекувани с езетимиб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Nustendi

Едновременното приложение на бемпедоева киселина с дози езетимиб при плъхове при системна обща експозиция > 50 пъти клиничната експозиция при хора не променя токсикологичния профил нито на бемпедоевата киселина, нито на езетимиб. Бемпедоевата киселина в комбинация с езетимиб не променя ефектите върху профила на ембрионално-феталното развитие, установени за бемпедоевата киселина или езетимиб.

Бемпедоева киселина

В стандартната серия от проучвания за генотоксичност не са установени мутагенен или кластогенен потенциал на бемпедоевата киселина. При проучвания за канцерогенност при гризачи през целия живот бемпедоевата киселина повишава честотата на хепатоцелуларни и фоликуларни тумори на щитовидната жлеза при мъжки плъхове и хепатоцелуларни тумори при мъжки мишки. Тъй като това са често срещани тумори, наблюдавани в биотестове през целия живот на гризачите и механизмът за туморогенеза е вторичен, свързан със специфичното за гризачите активиране на пероксизомен пролифератор-активиран рецептор (peroxisome

proliferator-activated receptor, PPAR) алфа, за тези тумори не се счита, че представляват риск за хората.

Повишено тегло на черния дроб и хепатоцелуларна хипертрофия се наблюдават само при плъхове и са частично обратими след едномесечното възстановяване при ≥ 30 mg/kg/ден или 4 пъти експозицията при хора при дози 180 mg. Обратими, не неблагоприятни промени в лабораторните показатели, показващи тези чернодробни ефекти, понижения на параметрите на червените кръвни клетки и коагулацията и повишения на урейния азот и креатинина се наблюдават и при плъхове, и при маймуни при поносими дози. Нивото без наблюдавани нежелани реакции (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) при проучванията за хронична токсичност е 10 mg/kg/ден и 60 mg/kg/ден, свързани с експозиция под и 15 пъти над експозицията при хора при дози 180 mg съответно при плъхове и маймуни.

Бемпедоевата киселина не е тератогенна или токсична за ембрионите или фетусите при бременни зайци в дози до 80 mg/kg/ден или 12 пъти системната експозиция при хора при 180 mg. Бременните плъхове, на които се дава бемпедоева киселина 10, 30 и 60 mg/kg/ден по време на органогенезата, имат намален брой жизнеспособни фетуси и намалено телесно тегло на фетуса при ≥ 30 mg/kg/ден или 4 пъти системната експозиция при хора при 180 mg. Наблюдава се повишена честота на скелетните находки при фетуса (изкривена скапула и ребра) с всички дози при експозиция под системната експозиция при хора при доза 180 mg. В проучване на пре- и постнаталното развитие при бременни плъхове, получавали бемпедоева киселина в дози 5, 10, 20 и 30 mg/kg/ден през цялата бременност и в периода на лактация, са наблюдавани нежелани ефекти при майките при ≥ 20 mg/kg/ден и намаление на броя на живите малки и тяхната преживяемост, растеж, обучение и памет при ≥ 10 mg/kg/ден, като експозицията при майките с дози 10 mg/kg/ден е по-малка от експозицията при хора при доза 180 mg.

Прилагането на бемпедоева киселина на мъжки и женски плъхове преди чифтосване и до 7-ми гестационен ден при женските води до промени в естралния цикъл, намален брой на жълтите тела и имплантациите при ≥ 30 mg/kg/ден, без ефект върху фертилитета при мъжките или женските или спермалните параметри при 60 mg/kg/ден (съответно 4 и 9 пъти системната експозиция при хора при доза 180 mg).

Езетимиб

В проучванията при животни относно хроничната токсичност на езетимиб не се установяват таргетни органи за токсични ефекти. При кучета, на които е прилаган в продължение на четири седмици езетимиб (≥ 0,03 mg/kg/ден), концентрацията на холестерол в кистозната жлъчка се повишава с коефициент от 2,5 до 3,5. Въпреки това, в едногодишно проучване при кучета, на които са давани дози до 300 mg/kg/ден, не са наблюдавани повишена честота на холелитиаза или други хепатобилиарни ефекти. Значението на тези находки за човека не е известно. Не може да се изключи наличието на литогенен риск, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб.

При проучвания за съвместно приложение с езетимиб и статини наблюдаваните токсични ефекти са по същество тези, които обикновено се свързват със статини. Някои от токсичните ефекти са по-силно изразени, отколкото са наблюдавани по време на лечение само със статини. Това се дължи на фармакокинетичните и фармакодинамичните взаимодействия при едновременната терапия. Миопатии при плъхове се проявяват едва след експозиция на дози, които са няколко пъти по-високи от терапевтичната доза при хората (приблизително 20 пъти AUC на статините и 500 до 2 000 пъти AUC на активните метаболити).

В серия *in vivo* и *in vitro* тестове езетимиб, прилаган самостоятелно или в комбинация със статини, не показва генотоксичен потенциал. Дългосрочните тестове за канцерогенност на езетимиб са отрицателни.

Езетимиб няма въздействие върху фертилитета при мъжки или женски плъхове, не е установено да е тератогенен при плъхове или зайци, не повлиява пренаталното или постнаталното развитие. Езетимиб преминава плацентарната бариера при бременни плъхове и зайци, получаващи многократни дози 1 000 mg/kg/ден. Едновременното приложение на езетимиб и статини не е тератогенно при плъхове. При бременни зайци се наблюдават малък брой скелетни малформации (сраснали торакални и каудални прешлени, намален брой каудални прешлени). Едновременното приложение на езетимиб с ловастатин води до ембриолетални ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза (E460)
Натриев нишестен гликолат (тип A)
Хидроксипропилцелулоза (E463)
Магнезиев стеарат (E470b)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Натриев лаурилсулфат (E487)
Повидон (K30) (E1201)

Филмово покритие

Частично хидролизиран поли(винилов алкохол) (E1203)
Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)
Индигокармин алуминиев лак (E132)
Глицеролов монокаприлокапрат
Натриев лаурилсулфат (E487)
Брилянтно синьо алуминиев лак FCF (E133)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Поливинилхлорид (PVC)/PCTFE/алуминиеви блистери.
Опаковки от 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 или 100 филмирани таблетки.
Поливинилхлорид (PVC)/PCTFE/алуминиеви перфорирани еднодозови блистери.
Опаковки от 10 x 1, 50 x 1 или 100 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1424/001 - 011

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 март 2020 г.
Дата на последно подновяване: 18 ноември 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:
- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nustendi 180 mg/10 mg филмирани таблетки
бемпедоева киселина/езетимиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 180 mg бемпедоева киселина и 10 mg езетимиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки
10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
10 x 1 филмирана таблетка
50 x 1 филмирана таблетка
100 x 1 филмирана таблетка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich,
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1424/001 10 филмирани таблетки
EU/1/20/1424/007 14 филмирани таблетки
EU/1/20/1424/002 28 филмирани таблетки
EU/1/20/1424/003 30 филмирани таблетки
EU/1/20/1424/008 84 филмирани таблетки
EU/1/20/1424/004 90 филмирани таблетки
EU/1/20/1424/005 98 филмирани таблетки
EU/1/20/1424/006 100 филмирани таблетки
EU/1/20/1424/009 10 x 1 филмирана таблетка
EU/1/20/1424/010 50 x 1 филмирана таблетка
EU/1/20/1424/011 100 x 1 филмирана таблетка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Nustendi 180 mg/10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nustendi 180 mg/10 mg филмирани таблетки
бемпедоева киселина/езетимиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Daiichi-Sankyo (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Nustendi 180 mg/10 mg филмирани таблетки
бемпедоева киселина/езетимиб (bempedoic acid/ezetimibe)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Nustendi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Nustendi
3. Как да приемате Nustendi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Nustendi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Nustendi и за какво се използва

Какво представлява Nustendi и как действа

Nustendi е лекарство, което намалява нивата на „лошия“ холестерол (наричан още „LDL-холестерол“), вид мазнини в кръвта. Nustendi може да помогне също за намаляване на сърдечносъдовия риск, като намалява нивата на лошия холестерол

Nustendi съдържа две активни вещества, които намаляват холестерола Ви по два начина:
- бемпедоевата киселина намалява синтеза на холестерол в черния дроб и увеличава отделянето на LDL-холестерола от кръвта;
- езетимиб действа в червата Ви, като намалява количеството на холестерола, абсорбиран от храната.

За какво се използва Nustendi

- Възрастни с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, които са заболявания, причиняващи високо ниво на холестерола в кръвта. Той се прилага в допълнение към хранителен режим, който понижава нивото на холестерола.
- Възрастни с високи нива на холестерол в кръвта, които вече имат сърдечносъдово заболяване или други състояния, които ги поставят в по-висок риск от сърдечносъдови събития.

Nustendi се прилага:
- ако използвате статин (като симвастатин, често използвано лекарство, което се използва за лечение висок холестерол) заедно с езетимиб и това не понижава Вашия LDL-холестерол в достатъчна степен;
- ако използвате езетимиб и това не понижава нивото на Вашия LDL-холестерол в достатъчна степен;
- да замени бемпедоевата киселина и езетимиб, ако използвате тези лекарства като отделни таблетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Nustendi

Не приемайте Nustendi:

- ако сте алергични към бемпедоева киселина, езетимиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако сте бременна;
- ако приемате повече от 40 mg симвастатин дневно (друго лекарство, използвано за понижаване на холестерола);
- със статин, ако в момента имате проблеми с черния дроб.
- Nustendi съдържа езетимиб. Когато Nustendi се прилага заедно със статин, трябва да прочетете и информацията, отнасяща се до езетимиб в листовката на този конкретен статин.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Nustendi:
- ако някога сте имали подагра;
- ако имате тежки проблеми с бъбреците;
- ако имате умерени или тежки проблеми с черния дроб. В този случай не се препоръчва употребата на Nustendi.

Вашият лекар трябва да извърши кръвен тест, преди да започнете да приемате Nustendi със статин (лекарство, използвано за понижаване на холестерола). Целта е да се провери колко добре работи Вашият черен дроб.

Ако приемате статини, говорете незабавно с Вашия лекар, ако имате необяснена мускулна болка, чувствителност или слабост (вижте „Други лекарства и Nustendi“).

При съпътстващо приложение на фибрати с Nustendi Вашият лекар трябва да направи кръвен тест четири седмици след започване на лечението с Nustendi и периодично след това, за да следи:
- вид мазнини (наричани триглицериди) и
- „добрия“ холестерол (наричан още „HDL-холестерол“).

Ако планирате бременност, говорете първо с Вашия лекар. Вашият лекар ще Ви посъветва как да спрете да приемате Nustendi, преди да спрете всякаква форма на контрацепция.

Деца и юноши

Не прилагайте Nustendi на деца и юноши на възраст под 18 години. Употребата на Nustendi не е проучена в тази възрастова група.

Други лекарства и Nustendi

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. По-специално, информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарство(а) с някое от следните активни вещества:
- аторвастатин, флувастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин (използвани за понижаване на холестерола и известни като статини)
- Рискът от мускулни заболявания може да се повиши при прием на статин и на Nustendi. Уведомете Вашия лекар незабавно за всяка необяснима мускулна болка, болезненост или слабост

- бозентан (използван за лечение на заболяване, наречено белодробна артериална хипертония)
- фимасартан (използван за лечение на високо кръвно налягане и сърдечна недостатъчност)
- асунапревир, глекапревир, гразопревир, воксилапревир (използвани за лечение на хепатит С)
- фенофибрат или други фибрати или гемфиброзил (използван също за понижаване на холестерола)
- циклоспорин (често използван при пациенти с трансплантирани органи)
- колестирамин (използван също за понижаване на холестерола), тъй като влияе върху начина на действие на езетимиб
- лекарства за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци, като варфарин, както и аценокумарол, флуиндион и фенпрокумон.

Бременност и кърмене

Не приемайте това лекарство, ако сте бременна, опитвате се да забременеете или смятате, че може да сте бременна, тъй като има вероятност то да навреди на неродено бебе. Ако забременеете, докато приемате това лекарство, незабавно се обадете на Вашия лекар и спрете приема на Nustendi.

- **Бременност**
  Преди да започнете лечение, трябва да потвърдите, че не сте бременна и че използвате ефективна контрацепция, както е препоръчано от Вашия лекар. Ако използвате противозачатъчни хапчета и получите диариен епизод или повръщане, което продължава повече от 2 дни, трябва да използвате алтернативен метод за контрацепция (например презервативи, диафрагма) в продължение на 7 дни след отшумяване на симптомите.

  Ако след като сте започнали лечение с Nustendi решите, че бихте искали да забременеете, кажете на Вашия лекар, тъй като лечението Ви ще трябва да бъде променено.

- **Кърмене**
  Ако кърмите, попитайте Вашия лекар за съвет, преди да приемете това лекарство, защото Nustendi може да преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Nustendi повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това, някои хора могат да се почувстват замаяни след приема на Nustendi. Избягвайте да шофирате или да работите с машини, ако смятате, че способността Ви да реагирате е намалена.

Nustendi съдържа лактоза и натрий

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Nustendi

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка дневно.

Ако приемате колестирамин, приемайте Nustendi или поне 2 часа преди, или поне 4 часа след приема на колестирамин.

Гълтайте таблетката цяла с храна или между храненията.

Ако сте приели повече от необходимата доза Nustendi

Свържете се незабавно с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Nustendi

Ако забележите, че сте забравили:
- доза късно през деня, вземете пропуснатата доза и след това вземете следващата доза в обичайното време на следващия ден.
- дозата от предишния ден, вземете таблетката в обичайното време и не компенсирайте пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Nustendi

Не спирайте приема на Nustendi без разрешението на Вашия лекар, тъй като Вашият холестерол може да се повиши отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако имате някоя от следните сериозни нежелани реакции (честотите са неизвестни):
- Болка, болезненост или слабост в мускулите (миопатия/рабдомилиоза)
- пожълтяване на кожата и очите, коремна болка, потъмняване на урината, подути глезени, понижен апетит и усещане за умора, което може да е признак на чернодробни проблеми (хепатит)
- алергични реакции, включително обрив и копривна треска; надигнат червен обрив, понякога с лезии, наподобяващи по форма мишена (свръхчувствителност/мултиформен еритем)
- затруднено дишане или подуване на лицето, устните, гърлото или езика (анафилаксия/ангиоедем)
- камъни в жлъчката или възпаление на жлъчния мехур (холелитиаза/холецистит), което може да причини коремна болка, гадене, повръщане, възпаление на панкреаса често със силна болка в корема (панкреатит)
- намаляване на тромбоцитите в кръвта, което може да причини синини/кървене (тромбоцитопения)

Други нежелани реакции настъпват със следните честоти:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- по-малък брой червени кръвни клетки (анемия)
- намален хемоглобин (протеин в червените кръвни клетки, който пренася кислород)
- повишени нива на пикочна киселина в кръвта

- високи нива на пикочна киселина в кръвта, причиняващи отоци и болезненост на ставите (подагра)
- понижен апетит
- замайване, главоболие
- високо кръвно налягане
- кашлица
- запек, диария, коремна болка
- гадене
- сухота в устата
- подуване на корема и газове, възпаление на лигавицата на стомаха (гастрит)
- резултати от изследванията на кръвта, показващи отклонения във функцията на черния дроб
- мускулни спазми, мускулна болка, болка в раменете, краката или ръцете, болки в гърба
- кръвен тест, показващ повишена креатинкиназа (лабораторен тест за мускулно увреждане)
- мускулна слабост, болки в ставите (артралгия)
- повишен креатинин и уреен азот в кръвта (лабораторни изследвания на бъбречната функция)
- необичайна умора (отпадналост) или слабост (астения)
- намалена скорост на гломерулна филтрация (показател за това колко добре функционират бъбреците)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- горещи вълни
- болка в горната част на стомаха, киселини, лошо храносмилане
- сърбеж
- подуване на краката или ръцете
- болка във врата, болка в гърдите, болка
- загуба на тегло
- мускулна слабост

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)
- усещане за изтръпване
- депресия
- задух

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Nustendi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Nustendi

- Активни вещества: бемпедоева киселина и езетимиб. Всяка филмирана таблетка съдържа 180 mg бемпедоева киселина и 10 mg езетимиб.
- Други съставки:
  - лактоза монохидрат (вижте края на точка 2 „Nustendi съдържа лактоза и натрий“)
  - микрокристална целулоза (E460)
  - натриев нишестен гликолат (тип A) (вижте края на точка 2 „Nustendi съдържа лактоза и натрий“)
  - хидроксипропилцелулоза (E463)
  - магнезиев стеарат (E470b)
  - колоиден безводен силициев диоксид (E551)
  - натриев лаурилсулфат (E487) (вижте края на точка 2 „Nustendi съдържа лактоза и натрий“)
  - повидон (K30) (E1201)
  - частично хидролизиран поли(винилов алкохол) (E1203), талк (E553b), титанов диоксид (E171), индигокармин алуминиев лак (E132), глицеролов монокаприлокапрат, брилянтно синьо алуминиев лак FCF (E133)

Как изглежда Nustendi и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки са сини, овални, с вдлъбнато релефно означение „818“ от едната страна и „ESP“ от другата страна. Размери на таблетката: 15 mm × 7 mm × 5 mm.

Nustendi се предлага в пластмасови/алуминиеви блистери в картонени опаковки от 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 или 100 филмирани таблетки или еднодозови блистери в картонени кутии по 10 x 1, 50 x 1 или 100 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Германия

Производител

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

България
Zentiva, k.s.
Тел.: + 359 24417136

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
Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308

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

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

France
Organon France
Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska
Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830

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

Lietuva
Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

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

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

Latvija
Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.