ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ezetrol® 10 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 10 mg ezetimība (*Ezetimibum*).

Palīgviela(s):
Katra tablete satur 55 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.
Baltas vai iedzeltenas kapsulas formas tabletes ar apzīmējumu "414“ vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Primāra hiperholesterinēmija
Ezetrol kopā ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru (statīnu) indicēts kā papildterapija diētai pacientiem ar primāru (heterozigotisku ģimenes un sporādisku) hiperholesterinēmiju, kuriem statīna monoterapija nav pietiekami efektīva.

Ezetrol monoterapija indicēta kā papildterapija diētai pacientiem ar primāru (heterozigotisku ģimenes un sporādisku) hiperholesterinēmiju, kuriem statīna lietošana nav piemērota, un pacientiem, kuri to nepanes.

Homozigotiska ģimenes hiperholesterinēmija (HoFH)
Ezetrol kopā ar statīnu indicēts kā papildterapija diētai pacientiem ar *HoFH*. Pacientiem var ordinēt vēl arī citu papildus terapiju (piemēram, ZBL aferēzi).

Homozigotiska sitosterinēmija (fitosterinēmija)
Ezetrol indicēts kā papildterapija diētai pacientiem ar homozigotisku ģimenes sitosterinēmiju.

Ezetrol labvēlīgais efekts uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību vēl nav pierādīts.

4.2 Devas un lietošanas veids

Pacientiem jāievēro atbilstoša lipīdu līmeni pazeminoša diēta, kas jāturpina arī Ezetrol lietošanas laikā.

Šīs zāles lieto iekšķīgi. Ieteicamā deva ir viena Ezetrol 10 mg tablete dienā. Ezetrol var lietot jebkurā diennakts laikā, kopā ar uzturu vai atsevišķi.

Ja Ezetrol ordinē papildus statīnam, jāturpina lietot vai nu parastā konkrētā statīna sākumdeva, vai jau noteiktā augstākā statīna deva. Šādā gadījumā jāpārbauda norādījumi par konkrētā statīna devu un lietošanu.

Lietošana vienlaikus ar žultsskābju sekvestrantiem
Ezetrol jālieto vai nu ≥2 stundas pirms vai ≥4 stundas pēc žultsskābju sekvestrantu lietošanas.

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

Lietošana bērniem
Terapija jāuzsāk speciālista uzraudzībā.

Pusaudži ≥ 10 gadiem (puberitātes vērtējums: zēni: II. pakāpe vai augstāka pēc Tannera klasifikācijas, meitenes: vismaz viens gads pēc menstruāciju sākšanās): deva nav jāpielāgo (skatīt apakšpunktu 5.2). Klīniskās lietošanas pieredze pacientu ārstēšanā bērnu un pusaudžu vecumā (no 10 līdz 17 gadu vecumam) tomēr ir neliela.

Ja Ezetrol ordinē kopā ar simvastatīnu, jāpārbauda norādījumi par simvastatīna devu un lietošanu pusaudžiem.

Bērni < 10 gadiem: Ezetrol neiesaka lietot bērniem, kuri jaunāki par 10 gadiem, jo nav pietiekamas informācijas par drošību un efektivitāti (skatīt apakšpunktu 5.2).

Lietošana aknu darbības traucējumu gadījumā
Pacientiem ar mērenu aknu mazspēju (5 – 6 punkti pēc *Child-Pugh* skalas*)* deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar vidēji smagu (7 – 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas*)* vai smagu aknu mazspēju (>9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas*)* ārstēšana ar Ezetrol nav ieteicama. (Skatīt apakšpunktu 4.4 un 5.2.)

Lietošana nieru darbības traucējumu gadījumā
Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt apakšpunktu 5.2).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Ja Ezetrol tiek kombinēts ar statīnu, lūdzu, izlasiet konkrētā statīna zāļu aprakstu.

Kombinēta Ezetrol un statīna terapija ir kontrindicēta grūtniecības un zīdīšanas laikā.

Ezetrol vienlaikus ar statīnu ir kontrindicēts pacientiem ar akūtu aknu slimību vai neskaidras cilmes pastāvīgi paaugstinātu seruma transamināžu līmeni.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Ezetrol tiek kombinēts ar statīnu, lūdzu, izlasiet konkrētā statīna zāļu aprakstu.

Aknu enzīmi
Kontrolētos pētījumos par vienlaicīgu lietošanu, kur pacienti saņēma Ezetrol kopā ar statīnu, novērota transamināžu līmeņa paaugstināšanās (≥ 3 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu [NAR]). Ja Ezetrol tiek kombinēts ar statīnu, jāveic aknu funkcionālie testi sākot ārstēšanu un saskaņā ar ieteikumiem statīna lietošanas gadījumā. (Skatīt apakšpunktu 4.8.)

Skeleta muskuļi
Ezetrol pēc mārketinga periodā ir ziņots par miopātijas un rabdomiolīzes gadījumiem. Lielākā daļa pacientu, kuriem novēroja rabdomiolīzi, lietoja statīnu kopā ar Ezetrolu. Tomēr par rabdomiolīzi ļoti reti tiek ziņots Ezetrol monoterapijas gadījumā un, ļoti reti, ja Ezetrol lieto kopā ar tādām vielām, kuru lietošana saistīta ar paaugstinātu rabdomiolīzes risku. Ja aizdomas par miopātiju pamato muskuļu simptomi vai to apstiprina kreatīna fosfokināzes (KFK) līmenis, kas >10 reizes pārsniedz NAR,

nekavējoties jāpārtrauc Ezetrola, jebkura statīna un arī jebkuru zāļu, ko pacients lieto vienlaicīgi, lietošana. Visi pacienti, kuri uzsāk Ezetrol terapiju, jāinformē par miopātijas risku, un jābrīdina nekavējoties ziņot par pēkšņām, nenoskaidrotas izcelsmes muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu (skatīt apakšpunktu 4.8).

Aknu mazspēja
Nav zināmas pastiprinātas ezetimība iedarbības sekas pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aknu mazspēju, tāpēc Ezetrol nav ieteicams (skatīt apakšpunktu 5.2).

Bērni (no 10 līdz 17 gadu vecumam)

Ezetrol, ko lietoja kopā ar simvastatīnu, drošība un efektivitāte pacientiem no 10 līdz 17 gadu vecumam ar heterozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju tika vērtēta kontrolētā klīniskā pētījumā pusaugu zēniem (II. vai augstāku pakāpi pēc Tannera klasifikācijas) un meitenēm, kurām jau vismaz vienu gadu ir menstruācijas.

Šajā ierobežotajā kontrolētajā pētījumā kopumā netika konstatēta ietekme uz pusaugu zēnu vai meiteņu augšanu vai seksuālo attīstību, vai ietekme uz menstruālā cikla garumu meitenēm. Tomēr ezetimība ietekme uz augšanu un seksuālo attīstību nav pētīta > 33 nedēļu ilgu ārstēšanas periodu (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.8).

Nav pētīta drošība un efektivitāte bērniem no 10 līdz 17 gadu vecumam, ja Ezetrol lieto kopā ar simvastatīna devām, kas pārsniedz 40 mg dienā.

Ezetrol nav pētīts pacientiem, kuri jaunāki par 10 gadiem, vai meitenēm pirms menstruāciju sākšanās. (Skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.8).

Nav pētīta ilgtermiņa terapijas efektivitāte pacientiem, kuri jaunāki par 17 gadiem, lai novērtētu, vai Ezetrol samazina saslimstību un mirstību šiem pacientiem pieaugušo vecumā.

Fibrāti
Nav noskaidrota Ezetrola lietošanas drošība un efektivitāte, lietojot to kopā ar fibrātiem.

Ja pacientam, kurš lieto Ezetrolu un fenofibrātu, ir aizdomas par holelitiāzi, jāveic žultspūšļa izmeklēšana un šī terapija jāpārtrauc (skatīt apakšpunktus 4.5 un 4.8).

Ciklosporīns
Ordinējot Ezetrolu uz ciklosporīna lietošanas fona, jāievēro piesardzība. Jākontrolē ciklosporīna koncentrācija pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto Ezetrolu un ciklosporīnu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Antikoagulanti
Ja Ezetrolu ordinē kopā ar varfarīnu, citu kumarīna antikoagulantu vai fluindionu, attiecīgi jākontrolē *International Normalised Ratio* (*INR*) (skatīt apakšpunktu 4.5).

Palīgvielas
Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes –galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Pirmsklīniskos pētījumos novērots, ka ezetimībs neinducē citohroma P450 zāles metabolizējošos enzīmus. Starp ezetimību un zālēm, kuras, kā zināms, metabolizē citohromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 un 3A4 vai N-acetiltransferāze, nav novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība.

Klīniskos mijiedarbības pētījumos ezetimībs vienlaicīgas lietošanas laikā neietekmēja dapsona, dekstrometorfāna, digoksīna, perorālo pretapaugļošanās līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela), glipizīda, tolbutamīda vai midazolāma farmakokinētiku. Cimetidīns, kas lietots kopā ar ezetimību, neietekmēja ezetimība bioloģisko pieejamību.

Antacīdie līdzekļi: Vienlaicīga antacīdo līdzekļu lietošana palēnina ezetimība uzsūkšanos, bet neietekmē tā bioloģisko pieejamību. Šī uzsūkšanās palēninināšanās netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Holestiramīns: Vienlaicīga kolestiramīna lietošana samazina vidējo kopējā ezetimība (ezetimībs + ezetimība glikuronīds) laukumu zem līknes (*AUC*, *Area Under the Curve*) par aptuveni 55%. Šī mijiedarbība Ezetrola pievienošanas dēļ kolestiramīnam var vājināt pakāpenisko zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBL-H) līmeņa pazeminināšanos (skatīt apakšpunktu 4.2).

Fibrāti: Ārstam jāzina, ka pacientiem, kuri lieto fenofibrātu un Ezetrolu, iespējams holelitiāzes risks un žultspūšļa slimība (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8).

Ja pacientam, kurš lieto Ezetrolu un fenofibrātu, ir aizdomas par holelitiāzi, jāveic žultspūšļa izmeklēšana un šī terapija jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.8).

Vienlaikus fenofibrāta vai gemfibrozila lietošana nedaudz palielina kopējo ezetimība koncentrāciju (aptuveni 1,5 un 1,7 reizes).

Ezetrol lietošana kopā ar citiem fibrātiem nav pētīta.

Fibrāti var palielināt holesterīna izdali žultī, izraisot holelitiāzi. Pētījumos dzīvniekiem ezetimībs palielināja holesterīna daudzumu žultspūšļa žultī, bet ne visām dzīvnieku sugām (skatīt apakšpunktu 5.3). Nevar izslēgt litogēno risku, kas saistīts ar Ezetrola lietošanu terapijā.

Statīni: Ezetimību lietojot vienlaikus ar atorvastatīnu, simvastatīnu, pravastatīnu, lovastatīnu fluvastatīnu vai rozuvastatīnu, klīniski nozīmīgu farmakokinētisku mijiedarbību nenovēroja.

Ciklosporīns: Pētījumā ar astoņiem pacientiem pēc nieru pārstādīšanas, kam kreatinīna klīrenss bija > 50 ml/min un kas lietoja pastāvīgu ciklosporīna devu, viena 10 mg Ezetrola deva 3,4 (2,3 – 7,9) reizes palielināja vidējo kopējā ezetimība AUC salīdzinājumā ar veseliem kontrolgrupas brīvprātīgajiem pacientiem citā pētījumā (n=17), kuri lietoja tikai ezetimību. Citā pētījumā pacientam ar pārstādītu nieri, kam bija smaga nieru mazspēja un kas lietoja ciklosporīnu un daudzus citus medikamentus, kopējā ezetimība ekspozīcija, salīdzinājumā ar kontrolgrupas pacientiem, kuri lietoja tikai ezetimību, palielinājās 12 reizes. Šķērspētījuma divu periodu laikā divpadsmit veseliem brīvprātīgajiem, ordinējot pa 20 mg ezetimība 8 dienas vienlaicīgi ar ciklosporīna reizes devu pa 100 mg, 7. dienā vidēji par 15 % palielinājas ciklosporīna AUC (robežās no 10 % līdz 51% palielinājumam), salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja tikai ciklosporīna reizes devu pa 100 mg. Nav veikti kontrolēti pētījumi par ezetimība un ciklosporīna vienlaicīgas lietošanas ietekmi uz pacientiem ar nieru transplantātu. Jāievēro piesardzība, ja Ezetrolu sāk lietot uz ciklosporīna fona. Pacientiem, kuri lieto Ezetrolu un ciklosporīnu, jākontrolē ciklosporīna koncentrācija (skatīt apakšpunktu 4.4).

Antikoagulanti: Pētījumā divpadsmit veseliem pieaugušiem vīriešiem, ordinējot vienlaicīgi ar ezetimību (10 mg vienu reizi dienā), netika novērota būtiska ietekme uz varfarīna biopieejamību un protrombīna laiku. Tomēr pēc mārketinga periodā ir bijuši ziņojumi par *International Normalised Ratio (INR)* pieaugumu pacientiem, kuri Ezetrolu lietoja kopā ar varfarīnu. Ja Ezetrolu ordinē kopā ar varfarīnu vai citu kumarīna tipa antikoagulantu, attiecīgi jākontrolē *INR* (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Ezetrol kopā ar statīnu ir kontrindicēts grūtniecības un zīdīšanas laikā (skatīt apakšpunktu 4.3). Lūdzu, lasiet konkrētā statīna zāļu aprakstu.

Grūtniecība:
Ezetrol nedrīkst ordinēt grūtniecēm, ja vien tas nav noteikti nepieciešams. Nav klīnisku datu par Ezetrola lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem par ezetimība lietošanu monoterapijas veidā nav iegūti tiešas vai netiešas kaitīgas ietekmes pierādījumi uz grūtniecību, embriofetālo attīstību, dzemdībām vai postnatālo attīstību (skatīt apakšpunktu 5.3).

Zīdīšana:
Ezetrol nedrīkst lietot zīdīšanas laikā. Ar žurkām veikti pētījumi rāda, ka ezetimībs izdalās mātes pienā. Nav zināms, vai ezetimībs izdalās mātes pienā cilvēkam.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, vadot transportlīdzekli un apkalpojot mehānismus jāievēro, ka ir ziņots par reiboni.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klīniskie pētījumi

Līdz pat 112 nedēļu ilgos klīniskos pētījumos 2396 pacienti lietoja tikai Ezetrolu 10 mg dienā, 11308 pacienti to lietoja kopā ar statīnu vai 185 pacienti - kopā ar fenofibrātu. Blakusparādības parasti bija viegli izteiktas un pārejošas. Ezetrola lietotāju grupā novērotais kopējais blakusparādību biežums bija tāds pats kā placebo lietotāju grupā. Arī blakusparādību dēļ zāļu lietošanu Ezetrola un placebo lietotāju grupā pārtrauca vienādi daudz dalībnieku.

Lietojot atsevišķi Ezetrolu vai Ezetrolu vienlaikus ar statīnu:

Zemāk uzskaitītas blakusparādības, ko novēroja ar Ezetrolu ārstētiem pacientiem (N=2396) un biežāk kā ar placebo (N=1159) vai novēroja vienlaikus ar Ezetrolu un statīnu ārstētiem pacientiem (N=11308) un biežāk kā tikai ar statīnu ārstētiem pacientiem (N=9361):

Biežums tiek definēts kā: ļoti bieži (≥1/10); bieži (≥1/100 līdz <1/10); retāk (≥1/1000 līdz <1/100); reti (≥1/10000 līdz <1/1000) un ļoti reti (<1/10000)

Ezetrola monoterapija		
Orgānu sistēmu klase	**Blakusparādības**	**Biežums**
Izmeklējumi	paaugstināts AlAT un/vai AsAT līmenis; paaugstināts KFK līmenis asinīs; paaugstināts gamma-glutamiltransferāzes līmenis; izmaiņas aknu funkcionālo testu rādītājos	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	klepus	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	sāpes vēderā; caureja; meteorisms	Bieži
	dispepsija; gastroezofagālā atviļņa slimība; slikta dūša	Retāk
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	artralģija; muskuļu spazmas; sāpes kaklā	Retāk
Metabolisma un barošanās traucējumi	samazināta apetīte	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	karstuma uzplūdi; hipertensija	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	nogurums	Bieži
	sāpes krūškurvī, sāpes	Retāk
Papildu blakusparādības Ezetrolam kopā ar statīnu		

Orgānu sistēmu klase	Blakusparādības	Biežums
Izmeklējumi	paaugstināts AlAT un/vai AsAT līmenis	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes	Bieži
	parestēzija	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	sausa mute; gastrīts	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	izsitumi; nieze; nātrene	Retāk
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	mialģija	Bieži
	muguras sāpes; muskuļu vājums; sāpes ekstremitātēs	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	astēnija; perifērā tūska	Retāk

Ezetrols kopā ar fenofibrātu:
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi: sāpes vēderā (bieži).

Daudzcentru, dubultaklā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pacientiem ar jaukto hiperlipidēmiju, 625 pacienti tika ārstēti līdz 12 nedēlās ilgi un 576 pacienti – līdz pat 1 gadam. Šajā pētījumā 172 ar Ezetrolu un fenofibrātu ārstētie pacienti pabeidza 12 nedēļu terapijas kursu un 230 ar Ezetrolu un fenofibrātu ārstēto pacientu (tai skaitā 109 pacienti, kuri pirmajās 12 nedēļās saņēma tikai Ezetrolu) pabeidza 1 gada terapijas kursu. Pētījuma dizains nebija veidots tā, lai starp terapijas grupām salīdzinātu retas blakusparādības. Klīniski nozīmīgas seruma transamināžu palielināšanās (>3 X NAR, hronoloģiski) sastopamība (95 % CI) attiecīgi fenofibrāta monoterapijai un Ezetrolam kopā ar fenofibrātu bija 4,5 % (1,9; 8,8) un 2,7 % (1,2; 5,4), piemērojot terapijas iedarbībai. Atbilstoši, holecistektomijas sastopamības biežums attiecīgi fenofibrāta monoterapijai un Ezetrolam kopā ar fenofibrātu bija 0,6 % (0,0; 3,1) un 1,7 % (0,6; 4,0) (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.5).

Bērni (no 10 līdz 17 gadu vecumam):
Pētījumā, kur tika iekļauti pusaudži (no 10 līdz 17 gadu vecumam) ar heterozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju (n=248), 3 % (4 pacientiem) pacientiem ezetimība/simvastatīna grupā tika novērota AlAT un/vai AsAT paaugstināšanās (≥3 X NAR) , salīdzinot ar 2 % (2 pacientiem) pacientu simvastatīna monoterapijas grupā; šie rādītāji attiecīgi bija 2 % (2 pacienti) un 0 % KFK paaugstināšanās (≥10 X NAR). Netika ziņots par miopātijas gadījumiem.

Pētījuma dizains nebija piemērots reti sastopamu blakusparādību salīdzināšanai.

Laboratoriskie raksturlielumi:
Kontrolētos klīniskos monoterapijas pētījumos klīniski nozīmīgas seruma transamināžu līmeņa paaugstināšanās (AlAT un/vai AsAT ≥ 3 X NAR*)* biežums Ezetrola (0,5%) un placebo (0,3%) lietotāju grupās bija līdzīgs. Vienlaicīgas lietošanas pētījumos biežums bija 1,3% ar Ezetrolu un statīnu ārstētiem pacientiem un 0,4% tikai ar statīnu ārstētiem pacientiem. Šī paaugstināšanās parasti bija asimptomātiska, tā nebija saistīta ar holestāzi, un raksturlielumi pēc terapijas pārtraukšanas vai arī ārstēšanas gaitā normalizējās. (Skatīt apakšpunktu 4.4)

Klīniskajos pētījumos tika ziņots par KFK >10 X NAR 4 no 1674 (0,2%) pacientu, kuri lietoja Ezetrol, salīdzinot ar 1 no 786 (0,1%) pacientu, kuri saņēma placebo, un 1 no 917 (0,1%) pacientu, kuriem ordinēja Ezetrol un statīnu, salīdzinot ar 4 no 929 (0,4%), kuri lietoja tikai statīnu. Netika novēroti miopātijas vai rabdomiolīzes gadījumi, ko izraisīja Ezetrol, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem, kuri lietoja placebo vai tikai statīnu. (Skatīt apakšpunktu 4.4).

Pēcreģistrācijas pieredze

Pēcreģistrācijas laikā papildus ir ziņots par zemāk uzskaitītajām blakusparādībām. Tā kā šīs blakusparādības identificētas no spontānajiem ziņojomiem, to patiesais sastopamības biežums nav zināms un to nevar noteikt.

Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi: trombocitopēnija
Nervu sistēmas traucējumi: reibonis; parestēzija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības: aizdusa
Kuņģa-zarnu trakata traucējumi: pankreatīts; aizcietējums
Ādas un zemādas audu bojājumi: multiformiskā eritēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu bojājumi: mialģija; miopātija/rabdomiolīze (skatīt apakšpunktu 4.4)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā: astēnija
Imūnās sistēmas traucējumi: paaugstināta jutība, tai skaitā izsitumi, nātrene, anafilakse un angioneirotiskā tūska
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi: hepatīts, holelitiāze, holecistīts
Psihiskie traucējumi: depresija

4.9 Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos, lietojot ezetimību pa 50 mg dienā 15 veseliem indivīdiem 14 dienas vai pa 40 mg/dienā 18 pacientiem ar primāro hiperholesterinēmiju 56 dienas, panesamība kopumā bija laba. Dzīvniekiem toksisku ietekmi nenovēroja pēc vienas perorālas 5000 mg/kg ezetimība devas žurkām un pelēm, un 3000 mg/kg devas suņiem.

Tika ziņots par dažiem Ezetrola pārdozēšanas gadījumiem; visbiežāk bez nevēlamām blakusparādībām. Novērotā blakusparādības nebija nopietnas. Pārdozēšanas gadījumā jāveic simptomātiska un uzturoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi lipīdu līmeni modificējošie līdzekļi, ATĶ kods: C10A X09

Ezetrols pieder pie jaunas lipīdu līmeni pazeminošu savienojumu grupas, kas selektīvi inhibē holesterīna un radniecīgu augu sterolu uzsūkšanos zarnās. Ezetrol ir aktīvs pēc perorālas lietošanas, tā darbības mehānisms atšķiras no citu grupu holesterīna līmeni pazeminošo līdzekļu (piemēram, statīnu, žultsskābju sekvestrantu [rezīnu], fibrīnskābes atvasinājumu un augu sterolu) darbības mehānisma. Ezetrola mērķis molekulārā līmenī ir sterolu transportieris, *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1), kas atbild par holesterīna un fitosterolu uzsūkšanos zarnās.

Ezetimībs lokalizējas tievo zarnu skropstiņepitēlijā un kavē holesterīna uzsūkšanos, mazinot intestinālā holesterīna piegādi aknām. Statīni mazina holesterīna sintēzi aknās, un kopā šie atšķirīgie darbības mehānismi papildinoši pazemina holesterīna līmeni. Molekulārais darbības mehānisms nav pilnībā izprasts. Divu nedēļu klīniskā pētījumā pacientiem ar hiperholesterinēmiju Ezetrols kavēja holesterīna uzsūkšanos zarnās par 54% salīdzinājumā ar placebo.

Veiktas pirmsklīnisko pētījumu sērijas, lai noteiktu ezetimība selektivitāti holesterīna uzsūkšanās kavēšanā. Ezetimībs kavēja [^{14}C]-holesterīna uzsūkšanos, neietekmējot triglicerīdu, taukskābju, žultsskābju, progesterona, etinilestradiola, kā arī taukos šķīstošo A un D vitamīnu uzsūkšanos.

Epidemioloģiskos pētījumos noskaidrots, ka kardiovaskulārā saslimstība un mirstība tieši atkarīga no kopējā H un ZBL-H līmeņa un apgriezti atkarīga no ABL-H līmeņa. Ezetrol labvēlīgais efekts uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību vēl nav pierādīts.

KLĪNISKIE PĒTĪJUMI

Kontrolētos klīniskos pētījumos Ezetrols vai nu monoterapijā vai lietojot vienlaikus ar statīnu nozīmīgi pazemināja kopējā holesterīna (kopējā H), zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBL-H), B

apolipoproteīna (Apo B) un triglicerīdu (TG) līmeni un paaugstināja augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABL-H) līmeni pacientiem ar hiperholesterinēmiju.

Primāra hiperholesterinēmija

Dubultaklā, ar placebo kontrolētā 8 nedēļu pētījumā 769 pacientiem ar hiperholesterinēmiju, kas jau saņēma statīna monoterapiju un nebija iesaistīti nacionālajā izglītojošajā programmā par holesterīnu (*NCEP*) un kam mērķa raksturlielums bija ZBL-H (2,6 – 4,1 mmol/l [100 – 160 mg/dl] atkarībā no sākotnējiem raksturlielumiem), tika nejaušināti iedalīti 10 mg Ezetrola vai placebo terapijai papildus statīna terapijai.

No pacientiem, kuri tika ārstēti ar statīnu un kam sākotnēji nebija ZBL-H mērķa raksturlieluma (~82 %), daudz vairāk pacientu, kuriem tika ordinēts Ezetrols, sasniedza savu ZBL-H mērķa raksturlielumu pētījuma beigās salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo – attiecīgi 72% un 19%. Atbilstošā ZBL-H līmeņa pazemināšanās stipri atšķīrās (attiecīgi 25% un 4% Ezetrola un placebo lietotājiem). Turklāt Ezetrols, kas lietots papildus statīna terapijai, salīdzinājumā ar placebo nozīmīgi pazemināja kopējā H, Apo B, TG līmeni un paaugstināja ABL-H līmeni. Ezetrols vai placebo, lietots papildus statīna terapijai, mazināja C reaktīvā proteīna daudzumu attiecīgi par 10% un 0% salīdzinājumā ar sākotnējo daudzumu.

Divos dubultaklos, nejaušinātos, ar placebo kontrolētos 12 nedēļu pētījumos 1719 pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju 10 mg Ezetrola nozīmīgi pazemināja kopējā H (13%), ZBL-H (19%), Apo B (14%) un TG (8%) līmeni un paaugstināja ABL-H (3%) līmeni salīdzinājumā ar placebo. Turklāt Ezetrols neietekmēja taukos šķīstošo A, D un E vitamīnu koncentrāciju plazmā, kā arī protrombīna laiku, un, tāpat kā citi lipīdu līmeni pazeminoši līdzekļi, netraucēja virsnieru steroīdhormonu produkciju.

Daudzcentru, dubultmaskētā, kontrolētā klīniskā pētījumā (ENHANCE) 720 pacienti ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju 2 gadus randomizēti saņēma vai nu ezetimību 10 mg kombinācijā ar simvastatīnu 80 mg (n = 357) vai simvastatīnu 80 mg (n = 363). Pētījuma primārais mērķis bija pētīt ezetimība/simvastatīna kombinētās terapijas ietekmi uz miega artēriju sieniņu biezumu (*intima-media thickness* – IMT), salīdzinot ar simvastatīna monoterapiju. Šo surogātmarķieru ietekme uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību joprojām nav pierādīta.

Primārais mērķa rādītājs, vidējās IMT izmaiņas visos sešos miega artērijas segmentos, kas noteiktas ar B-veida ultrasonogrāfiju, abās terapijas grupās būtiski neatšķīrās (p=0,29). Pētījuma 2 gadu laikā ar ezetimība 10 mg un simvastatīna 80 mg kombināciju vai simvastatīna 80 mg monoterapiju sieniņu biezums palielinājās attiecīgi par 0,0111 mm un 0,0058 mm (miega artēriju IMT sākumā attiecīgi bija 0,68 mm un 0,69 mm).

Ezetimība 10 mg un simvastatīna 80 mg kombinācija, salīdzinot ar simvastatīna 80 mg monoterapiju, daudz nozīmīgāk pazemināja ZBL-H, kopējā H, Apo B un TG līmeni. ABL-H paaugstināšanās procentuāli bija līdzīga abās terapijas grupās. Ar ezetimība 10 mg un simvastatīna 80 mg kombināciju ziņotās blakusparādības atbilda jau zināmai drošības informācijai.

Klīniskie pētījumi bērniem (no 10 līdz 17 gadu vecumam)
Daudzcentru, dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā 142 zēni (II. vai augstāka pakāpe pēc Tannera klasifikācijas) un 106 meitenes pēc menstruāciju sākšanās, vecumā no 10 līdz 17 gadiem (vidējais vecums 14,2 gadi), ar heterozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju (*heterozygous familial hypercholesterolaemia - HeFH*) un ZBL-H līmeni no 4,1 līdz 10,4 mmol/l sākumā, tika randomizēti, ordinējot vai nu Ezetrol kopā ar simvastatīnu (10, 20 vai 40 mg), vai tikai simvastatīnu (10, 20 vai 40 mg) lietošanai 6 nedēļas, Ezetrol kopā ar 40 mg simvastatīna vai tikai 40 mg simvastatīna nākamās 27 nedēļas, un atklātā fāzē vēl pēc tam 20 nedēļas lietoja Ezetrol kopā ar simvastatīnu (10, 20 vai 40 mg).

6. nedēļā Ezetrol kopā ar simvastatīnu (visas devas) nozīmīgi samazināja kopējo holesterīna līmeni (38 % vs 26 %), ZBL-H (49 % vs 34 %), ApoB (39 % vs 27 %) un ne-ABL-H (47 % vs 33 %), salīdzinot ar tikai simvastatīnu (visas devas). TG un ABL-H rādītāji abās terapijas grupās bija līdzīgi (attiecīgi, -17 % vs -12 % un +7 % vs +6 %). Rezultāti 33. nedēļā saskanēja ar 6. nedēļā novērotajiem, un daudz lielāks skaits pacientu, kuri lietoja Ezetrol un 40 mg simvastatīna (62%) sasniedza NCEP AAP ZBL-H ideālo mērķi (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]), salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja 40 mg simvastatīna (25%). 53. nedeļā, pētījuma atklātās fāzes beigās, sasniegtie lipīdu rādītāji tika saglabāti.

Nav pētīta drošība un efektivitāte bērniem no 10 līdz 17 gadu vecumam, ja Ezetrol lieto kopā ar simvastatīna devām, kas pārsniedz 40 mg dienā. Nav pētīta ilgtermiņa terapijas efektivitāte pacientiem, kuri jaunāki par 17 gadiem, lai novērtētu, vai Ezetrol samazina saslimstību un mirstību šiem pacientiem pieaugušo vecumā.

Homozigotiska ģimenes hiperholesterinēmija (HoFH)

Dubultaklā, nejaušinātā 12 nedēļu pētījumā piedalījās 50 pacientu ar klīnisku un/vai genotipisku *HoFH* diagnozi, kas saņēma vai nu atorvastatīnu, vai simvastatīnu (40 mg) ar vienlaicīgu ZBL aferēzi vai bez. Ezetrols, lietots vienlaikus ar atorvastatīnu (40 vai 80 mg) vai simvastatīnu (40 vai 80 mg), nozīmīgi pazemināja ZBL-H līmeni – par 15% salīdzinājumā ar simvastatīna vai atorvastatīna devas palielināšanu monoterapijā no 40 līdz 80 mg.

Homozigotiska sitosterinēmija (fitosterinēmija)

Dubultaklā, ar placebo kontrolētā 8 nedēļu pētījumā 37 pacienti ar homozigotisku sitosterolēmiju tikai nejaušināti iedalīti grupās, kas saņēma 10 mg Ezetrola (n=30) vai placebo (n=7). Daži pacienti saņēma citu ārstēšanu (piemēram, statīnus, rezīnus). Ezetrols nozīmīgi pazemināja divu svarīgāko augu sterolu – sitosterola un kampesterola – līmeni (attiecīgi par 21% un 24% salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni). Sitosterola līmeņa pazemināšanās iespaids uz saslimstību un mirstību šajā pacientu grupā nav zināms.

Aortas stenoze

SEAS (*The Simvastatin and Ezetimibe for the Treatement of Aortic Stenosis* – SEAS) pētījums bija daudzcentru, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums ar vidējo ilgumu 4,4 gadi, kur tika iesaistīti 1873 pacienti ar asimptomātisku aortas stenozi (AS) un dokumentētu, ar Doplera metodi mērītu, aortas asins plūsmas maksimālo ātrumu robežās no 2,5 līdz 4,0 m/s. Tika iesaistīti tikai tie pacienti, kuriem, ievērojot visus apstākļus, aterosklerotiskas kardiovaskulārās slimības riska mazināšanai nav nepieciešama statīnu terapija. Pacienti tika randomizēti attiecībā 1 : 1, saņemot placebo vai ezetimība 10 mg un simvastatīna 40 mg dienā kombinēto terapiju.

Primārais mērķa rādītājs apvienoja nozīmīgus kardiovaskulāros notikumus, kas bija kardiovaskulāra nāve, aortas vārstuļa aizvietošanas operācija, sastrēguma sirds mazspēja progresējošas aortas stenozes dēļ, nefatāls miokarda infarkts, koronārās artērijas šuntēšana, perkutāna koronārā iejaukšanās, hospitalizācija nestabilas stenokardijas gadījumā un nehemorāģisks insults. Galvenie sekundārie gala rādītāji bija atsevišķu primārā gala rādītāja kopsummas notikumu apvienojums.

Salīdzinot ar placebo, ezetimībs/simvastatīns 10/40 mg būtiski nesamazināja nozīmīgu kardiovaskulāro notikumu risku. Primāro rezultātu novēroja 333 pacientiem (35,3 %) ezetimība/simvastatīna grupā un 355 pacientiem (38,2%) placebo grupā (riska koeficients ezetimība/simvastatīna grupā 0,96; 95% ticamības intervāls, 0,83 līdz 1,12; p=0,59) Aortas aizvietošanas vārstuļa operācija tika veikta 267 pacientiem (28,3%) ezetimība/simvastatīna grupā un 278 pacientiem (29,9%) placebo grupā (riska koeficients 1,0; 95% TI, 0,84 līdz 1,18; p=0,97). Mazāk pacientiem ezetimība/simvastatīna grupā (n = 148) novēroja išēmiskus kardiovaskulāros notikumus, salīdzinot ar placebo (n = 187) (riska koeficients 0,78; 95% TI, 0,63 līdz 0,97; p=0,02), galvenokārt tātēļ, ka mazākam skaitam pacientu tika veiktas koronāro artēriju šuntēšanas operācijas.

Biežāk ezetimība/simvastatīna grupā tika novēroti vēža gadījumi (105 vs. 70, p=0,01). Šo novērojumu klīniskā nozīme nav zināma. Meta-analīzēs, kur tika iekļauti divu lielu, ilgstošu, pašreiz notiekošu ezetimība/simvastatīna pētījumu rezultāti (n=10319 ar aktīvo terapiju, 10298 ar kontroles terapiju ārstētu; pacientu gados = 18246 ar aktīvo terapiju, 18255 ar kontroles terapiju), netika novērots palielināts vēža gadījumu skaits (313 ar aktīvo terapiju, 326 kontrole); riska koeficients 0,96; 95% TI, 0,82 līdz 1,12; p=0,61.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija: Pēc perorālas lietošanas ezetimībs strauji uzsūcas un lielā apmērā savienojas ar farmakoloģiski aktīvo fenola glikuronīdu (ezetimība glikuronīds). Vidējā maksimālā ezetimība glikuronīda koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta 1 – 2 stundās, bet ezetimība – 4 – 12 stundās. Ezetimība absolūtā bioloģiskā pieejamība nav nosakāma, jo savienojums praktiski nešķīst ūdens vidē, kas ir piemērota injekcijām.

Vienlaicīga uztura lietošana (daudz tauku saturoša vai beztauku maltīte) neietekmē ezetimība perorālo bioloģisko pieejamību, ja tiek lietotas Ezetrol 10 mg tabletes. Ezetrol var lietot gan kopā ar uzturu, gan atsevišķi.

Sadale: Ezetimībs un ezetimība glikuronīds attiecīgi 99,7% un 88 – 92% apjomā saistās ar cilvēka plazmas olbaltumiem.

Biotransformācija: Ezetimībs tiek metabolizēts primāri tievās zarnās un aknās glikuronīdu konjugācijas (2. fāzes reakcija) veidā ar turpmāku izdalīšanos ar žulti. Minimāls oksidatīvais metabolisms (1. fāzes reakcija) novērots visām pārbaudītām sugām. Ezetimībs un ezetimība glikuronīds ir svarīgākie plazmā atklātie zāļu lietošanas radītie savienojumi, kas veido attiecīgi aptuveni 10 – 20% un 80 – 90% kopējā zāļu daudzuma plazmā. Gan ezetimībs, gan ezetimība glikuronīds no plazmas tiek izvadīti lēni, vērojama nozīmīga enterohepatiska cirkulācija. Ezetimība un ezetimība glikuronīda pusperiods ir aptuveni 22 stundas.

Eliminācija: Pēc perorālas ^{14}C-ezetimība (20 mg) lietošanas cilvēkam kopējais ezetimībs veidoja aptuveni 93% kopējās radioaktivitātes plazmā. Attiecīgi aptuveni 78% un 11% ievadītās radioaktivitātes izdalījās izkārnījumos un urīnā 10 dienu savākšanas periodā. Pēc 48 stundām plazmā vairs nebija nosakāma radioaktivitātes līmeņa.

Īpašas pacientu grupas:

Bērni

Bērniem un pusaudžiem (10 – 18 g.v.), un pieaugušajiem ezetimība uzsūkšanās un metabolisms ir līdzīgs. Ņemot vērā kopējo ezetimību, starp pusaudžiem un pieaugušajiem nenovēroja farmakokinētikas atšķirības. Farmakokinētiskie dati par 10 gadiem jaunāku bērnu grupā nav pieejami. Ir klīniskā pieredze par lietošanu bērniem un pusaudžiem ar *HoFH, HeFH* un sitosterolēmiju.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 g.v.) salīdzinājumā ar jaunākiem (18 – 45 g.v.) kopējā ezetimība koncentrācija plazmā ir aptuveni divreiz augstāka. ZBL-H līmeņa pazeminināšanās un drošības raksturojums gados vecākiem un jauniem ar Ezetrolu ārstētiem pacientiem ir līdzīgs. Tāpēc gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo.

Aknu mazspēja

Pēc vienas 10 mg ezetimība devas lietošanas vidējais kopējā ezetimība laukums zem līknes (AUC) pacientiem ar mērenu aknu mazspēju (5 – 6 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) palielinājās aptuveni 1,7 reizes salīdzinājumā ar veseliem cilvēkiem. 14 dienu daudzdevu pētījumā (10 mg dienā) pacientiem ar vidēji smagu aknu mazspēju (7 – 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) kopējā ezetimība vidējais AUC 1. un 14. dienā bija aptuveni 4 reizes lielāks nekā veseliem cilvēkiem. Pacientiem ar vieglu aknu

mazspēju deva nav jāpielāgo. Nav zināms, kā pastiprināta ezetimība iedarbība iespaido pacientus ar vidēji smagu vai smagu (> 9 punkti pēc *Child-Pugh* skalas) aknu mazspēju, tāpēc šiem pacientiem Ezetrols nav ieteicams (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nieru mazspēja

Pēc vienas 10 mg ezetimība devas lietošanas pacientiem ar smagu nieru slimību (n=8; vidējais KrKl ≤ 30 ml/min/1,73 m^2) kopējā ezetimība vidējais AUC salīdzinājumā ar veseliem cilvēkiem (n=9) palielinājās 1,5 reizes. Šis rezultāts netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Vēl vienam pacientam šajā pētījumā (pēc nieru pārstādīšanas, kurš saņēma daudz zāļu, tostarp ciklosporīnu) kopējā ezetimība ekspozīcija bija 12 reizes lielāka.

Dzimums

Sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, kopējā ezetimība koncentrācija plazmā ir nedaudz augstāka (par aptuveni < 20%). ZBL-H līmeņa pazeminināšanās un drošības raksturojums ar Ezetrolu ārstētiem vīriešiem un sievietēm ir līdzīgs, tāpēc deva atkarībā no dzimuma nav jāpielāgo.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar dzīvniekiem par ezetimība hronisko toksiskumu nav atklāti toksiskās ietekmes mērķorgāni. Četras nedēļas ar ezetimību ārstētiem suņiem (≥ 0,03 mg/kg dienā) holesterīna koncentrācija žultspūšļa žultī palielinājās 2,5 – 3,5 reizes. Tomēr viena gada pētījumā ar suņiem, kas saņēma līdz 300 mg/kg dienā, nenovēroja biežāku holelitiāzi un citus hepatobiliārus traucējumus. Šo datu nozīme cilvēkam nav zināma. Litogēnisku risku, kas saistīts ar terapeitisku Ezetrola lietošanu, tomēr nevar pilnībā noliegt.

Vienlaicīgas lietošanas pētījumos ar ezetimību un statīniem novērotā toksiskā ietekme galvenokārt bija tāda pati kā parasti statīnu lietošanas gadījumā. Dažu veidu toksiskā ietekme bija stiprāk izteikta nekā ārstējot tikai ar statīniem. To attiecina uz vienlaicīgās terapijas farmakokinētisko un farmakodinamisko mijiedarbību. Klīniskos pētījumos šādu mijiedarbību nenovēroja. Miopātijas žurkām radās tikai pēc tādu devu lietošanas, kas radīja vairākkārt lielāku iedarbību nekā terapeitiskā deva cilvēkam (statīnu AUC bija apmēram 20 reižu lielāks un aktīvo metabolītu AUC bija apmēram 500 – 2000 reižu lielāks).

In vivo un *in vitro* pārbaužu sērijās ezetimībs, lietots atsevišķi vai kopā ar statīniem, neizraisīja genotoksisku iedarbību. Ilgstošo ezetimība kancerogēno testu rezultāti bija negatīvi.

Ezetimībs neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu auglību, žurkām un trušiem tas nebija arī teratogēnisks un neietekmēja prenatālo un postnatālo attīstību. Ezetimībs vairākkārtējās devās pa 1000 mg/kg dienā grūsnām žurkām un trušiem šķērso placentas barjeru. Vienlaicīga ezetimība un statīnu lietošana žurkām nebija teratogēniska. Grūsnām trusenēm novēroja nelielu skaitu skeleta deformāciju (saauguši krūškurvja un astes skriemeļi, samazināts astes skriemeļu skaits). Ezetimība un lovastatīna vienlaicīga lietošana izraisīja embrioletālu iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija kroskarmeloze
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts
Mikrokristāliskā celuloze
Povidons (K29-32)
Nātrija laurilsulfāts

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Blisteri: Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no mitruma.
Pudeles: Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā, sargāt no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Blisteri ar noplēšamu virskārtu vienai devai, gatavoti no caurspīdīga polihlortrifloroetilēna/PVH, kas uzklāts uz alumīnija, kas pārklāts ar vinilu un kura pamatā ir papīrs un poliesteris, paciņās pa 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 vai 300 tabletēm.

Izspiežamas plāksnītes no caurspīdīga polihlortrifloroetilēna/PVH, kas uzklāts uz alumīnija, kas pārklāts ar vinilu, paciņās pa 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100 vai 300 tabletēm.

Vienas devas izspiežamas plāksnītes no alumīnija, kas pārklāts ar caurspīdīgu polihlortrifloroetilēnu/PVH, paciņās pa 50, 100 vai 300 tabletēm.

ABPE pudeles ar polipropilēna vāciņu pa 100 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu.

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SIA „Merck Sharp & Dohme Latvija”
Skanstes iela 13
Rīga, LV-1013
Latvija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

05-0061

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

13.04.2005

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2010. gada 12. augusts