

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nustendi 180 mg/10 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertukket tablet indeholder 180 mg bempedoinsyre og 10 mg ezetimib.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertukket tablet a 180 mg/10 mg indeholder 71,6 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukket tablet.

Blå, oval, filmovertukket tablet på ca. 15,00 mm × 7,00 mm × 5,00 mm præget med "818" på den ene side og "ESP" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi

Nustendi er indiceret til voksne med primær hyperkolesterolæmi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidæmi som supplerende behandling til diæt:

- i kombination med et statin hos patienter, der ikke kan nå de ønskede mål for lavdensitetslipoprotein-kolesterol (LDL-C) med den maksimalt tolererede dosis af et statin i tillæg til ezetimib (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4)
- alene hos patienter, der enten er statin-intolerante, eller hos hvem et statin er kontraindiceret, og som ikke kan nå de ønskede mål for LDL-kolesterol med ezetimib alene
- hos patienter, der allerede er i kombinationsbehandling med bempedoinsyre og ezetimib som separate tabletter med eller uden statin.

Kardiovaskulær sygdom

Nustendi er indiceret til voksne med konstateret eller med høj risiko for aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom til reduktion af kardiovaskulær risiko ved sænkning af LDL-C-niveauer som et supplement til korrektion af andre risikofaktorer:

- hos patienter, der får den maksimale tolererede dosis af et statin, og som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med supplerende ezetimib-behandling, eller
- hos patienter, der er enten statin-intolerante, eller for hvem et statin er kontraindiceret, og som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med ezetimib, eller
- hos patienter, der allerede behandles med kombinationen af bempedoinsyre og ezetimib, som separate tabletter.

For studieresultater i forhold til virkninger på LDL-C, kardiovaskulære hændelser og undersøgte populationer henvises til pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af Nustendi er én filmoverturket tablet a 180 mg/10 mg én gang dagligt.

Samtidig administration af galdesyresekvestranter

Indgivelse af Nustendi bør ske enten mindst 2 timer før eller mindst 4 timer efter administration af en galdesyresekvestrant.

Samtidig behandling med simvastatin

Når Nustendi administreres samtidig med simvastatin, bør simvastatin-dosen begrænses til 20 mg dagligt (eller 40 mg dagligt for patienter, der har svær hyperkolesterolæmi og høj risiko for kardiovaskulære komplikationer, og som ikke har nået deres behandlingsmål ved lavere doser, samt når fordelene forventes at opveje de potentielle risici) (se pkt. 4.4 og 4.5).

Særlige populationer

Ældre patienter

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der findes kun begrænsede data om patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²), og anvendelse af bempedoinsyre hos patienter med terminal nyresygdom (ESRD) i dialysebehandling er ikke undersøgt. Ekstra overvågning for bivirkninger kan være nødvendigt hos disse patienter ved administration af Nustendi (se pkt. 4.4).

Patienter med nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A). Behandling med Nustendi anbefales ikke hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C), da man ikke kender effekten af øget eksponering for ezetimib (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Nustendis sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Hver filmoverturket tablet skal tages gennem munden med eller uden mad. Tabletten skal synkes hel.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.6).
- Amning (se pkt. 4.6).
- Samtidig anvendelse af simvastatin > 40 mg dagligt (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).
- Samtidig administration af Nustendi og et statin er kontraindiceret hos patienter med aktiv leversygdom eller uforklarede vedvarende forhøjede aminotransferaser i serum.
- Når Nustendi administreres samtidig med et statin, henvises til produktresuméet for det pågældende statin.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Potentiel risiko for myopati ved samtidig anvendelse af statiner

Bempedoinsyre øger plasmakoncentrationen af statiner (se pkt. 4.5). Statiner kan indimellem forårsage myopati. I sjældne tilfælde kan myopati optræde som rabdomyolyse med eller uden akut nyresvigt sekundært til myoglobiniuri og kan have dødelig udgang. Efter markedsføringen af ezetimib er der rapporteret om meget sjældne tilfælde af myopati og rabdomyolyse. De fleste af de patienter, der udviklede rabdomyolyse, tog et statin samtidig med ezetimib.

Patienter, der får Nustendi som tillægsbehandling til et statin, bør overvåges for bivirkninger relateret til anvendelse af høje statindoser. Alle patienter, der får Nustendi i tillæg til et statin, bør informeres om den potentielt øgede risiko for myopati og have at vide, at de straks skal søge læge, hvis de oplever uventet smerte, ømhed eller svaghed i musklerne. Hvis disse symptomer forekommer, mens en patient behandles med Nustendi og et statin, bør det overvejes at anvende en lavere maksimaldosis af det samme statin eller en anden type statin eller seponere Nustendi og iværksætte en anden type lipidsænkende behandling under tæt overvågning af lipidniveauer og bivirkninger. Hvis myopati bekræftes ved et kreatininfosfokinase (CPK)-niveau $> 10 \times$ den øvre normalgrænse (ULN), bør Nustendi og et eventuelt statin, som patienten tager samtidig, seponeres øjeblikkeligt.

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af myositis med et CPK-niveau $> 10 \times$ ULN ved anvendelse af bempedoinsyre og baggrundsbehandling med simvastatin 40 mg. Simvastatindoser på > 40 mg bør ikke anvendes samtidig med Nustendi (se pkt. 4.2 og 4.3).

Forhøjet urinsyre i serum

Bempedoinsyre kan øge urinsyreniveauet i serum som følge af OAT2-hæmning i nyretubuli og kan forårsage eller forværre hyperurikæmi og fremkalde urinsyregigt hos patienter med tidligere urinsyregigt eller tilbøjelighed til urinsyregigt (se pkt. 4.8). Behandling med Nustendi bør seponeres, hvis der ses hyperurikæmi ledsaget af symptomer på urinsyregigt.

Forhøjede leverenzzymer

I kliniske studier er der ved anvendelse af bempedoinsyre rapporteret om en stigning på $> 3 \times$ ULN af leverenzzymerne alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT). Disse stigninger har været asymptomatiske, har ikke været forbundet med bilirubinstigninger på $\geq 2 \times$ ULN eller med kolestase og er vendt tilbage til *baseline*-niveauerne ved fortsat behandling eller efter seponering. I kontrollerede studier med patienter, der fik ezetimib samtidig med et statin, er der set efterfølgende aminotransferasestigninger ($\geq 3 \times$ ULN). Der bør udføres leverfunktionstest ved behandlingsstart. Behandling med Nustendi bør seponeres, hvis en aminotransferasestigning på $> 3 \times$ ULN vedvarer (se pkt. 4.3 og 4.8).

Nedsat nyrefunktion

Der er begrænset erfaring med bempedoinsyre hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (defineret som $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), og anvendelse af bempedoinsyre hos patienter med terminal nyresygdom i dialysebehandling er ikke undersøgt (se pkt. 5.2). Ekstra overvågning for bivirkninger kan være nødvendigt hos disse patienter ved administration af Nustendi.

Nedsat leverfunktion

Da man ikke kender effekten af øget eksponering for ezetimib hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh B og C), anbefales behandling med Nustendi ikke hos disse patienter (se pkt. 5.2).

Fibrater

Sikkerheden og virkningen ved ezetimib administreret samtidig med fibrater er ikke klarlagt. Hvis der er mistanke om cholelithiasis hos en patient, der får Nustendi og fenofibrat, bør patienten have undersøgt galdeblæren, og behandlingen bør seponeres (se pkt. 4.5 og 4.8).

Ciclosporin

Der bør udvises forsigtighed ved påbegyndelse af Nustendi, hvis patienten allerede behandles med ciclosporin. Ciclosporin-koncentrationen bør overvåges hos patienter, der får Nustendi og ciclosporin (se pkt. 4.5).

Antikoagulanter

Hvis Nustendi føjes til warfarin, andre kumarin-antikoagulanter eller fluindion, bør INR (International Normalised Ratio) overvåges tilstrækkeligt (se pkt. 4.5).

Præventionsforanstaltninger hos kvinder, der kan blive gravide

Før behandlingsstart hos kvinder, der kan blive gravide, skal der gives relevant rådgivning om sikre præventionsmetoder, og anvendelse af sikker prævention skal påbegyndes. Patienter, der tager østrogenbaseret oral prævention, skal informeres om det mulige virkningstab som følge af diarré og/eller opkastning. Patienterne skal rådes til straks at kontakte deres læge og stoppe med behandlingen, hvis de planlægger at blive gravide eller bliver gravide (se pkt. 4.6).

Patienter med høj risiko for kardiovaskulær sygdom

Der findes kun evidens for anvendelse af kombinationspræparatet bempedoinsyre og ezetimib hos patienter med høj risiko for kardiovaskulær sygdom for den lipidsænkende virkning i fravær af estimer af kardiovaskulær risikoreduktion for ezetimib hos primære forebyggelsespatienter (se pkt. 5.1).

Hjælpemidler

Nustendi indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med sjælden arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertukket 180 mg/10 mg-tablet (daglig dosis), dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført specifikke farmakokinetiske lægemiddelinteraktionsstudier med Nustendi. Lægemiddelinteraktioner, der er set i studier med bempedoinsyre eller ezetimib, definerer de interaktioner, der kan forekomme med Nustendi.

Andre lægemidlers indvirkning på de enkelte komponenter i Nustendi

Fibrater

Samtidig administration af fenofibrat eller gemfibrozil medførte en beskeden stigning i den samlede ezetimib-koncentration (på hhv. ca. 1,5 og 1,7 gange). Fenofibrat kan øge udskillelsen af kolesterol til galden og føre til cholelithiasis. I et non-klinisk studie hos hunde øgede ezetimib kolesterolniveauer i galdeblærens galde (se pkt. 5.3). En risiko for galdesten ved terapeutisk anvendelse af Nustendi kan ikke udelukkes.

Hvis der er mistanke om cholelithiasis hos en patient, der får Nustendi og fenofibrat, bør patienten have undersøgt galdeblæren, og en anden lipidsænkende behandling bør overvejes (se pkt. 4.4).

Ciclosporin

I et studie med otte nyretransplanterede patienter, der havde en kreatininclearance på > 50 ml/min, og som var på en stabil dosis ciclosporin, medførte en enkeltdosis på 10 mg ezetimib en stigning på 3,4 gange (interval 2,3-7,9) i gennemsnitligt AUC (areal under kurven) for total ezetimib, sammenholdt med en rask kontrolgruppe fra et andet studie, der kun fik ezetimib (n = 17). I et andet studie udviste en nyretransplanteret patient med svært nedsat nyrefunktion, der fik ciclosporin og flere andre lægemidler, en 12 gange større eksponering for total ezetimib end samtidige kontrolpatienter, der kun fik ezetimib. I et to-perioders overkrydsningsstudie med tolv raske forsøgspersoner medførte daglig administration af 20 mg ezetimib i 8 dage samtidig med en enkeltdosis på 100 mg ciclosporin på dag 7 en gennemsnitlig stigning i ciclosporin-AUC på 15 % (interval: 10 % fald til 51 % stigning), sammenholdt med en enkeltdosis på 100 mg ciclosporin alene. Der er ikke udført et kontrolleret studie af effekten af samtidig administration af ezetimib på ciclosporin-eksponeringen hos nyretransplanterede patienter. Der bør udvises forsigtighed ved påbegyndelse af Nustendi, hvis patienten allerede behandles med ciclosporin. Ciclosporin-koncentrationen bør overvåges hos patienter, der får Nustendi og ciclosporin (se pkt. 4.4).

Cholestyramin

Samtidig administration af cholestyramin medførte et fald i gennemsnitligt AUC for total ezetimib (ezetimib plus ezetimibglukuronid) på ca. 55 %. Den gradvise reduktion af lavdensitetslipoproteinkolesterol (LDL-kolesterol), der ses ved tilføjelse af Nustendi til cholestyramin, mindskes muligvis ved denne interaktion (se pkt. 4.2).

Transportermedierede lægemiddelinteraktioner

In vitro-studier af lægemiddelinteraktioner tyder på, at bempedoinsyre og dets aktive metabolitter og glukuronidformer ikke er substrater for almindeligt beskrevne lægemiddeltransportere, bortset fra bempedoinsyreglukuronid, som er et OAT3-substrat.

Probenecid

Probenecid, en hæmmer af glukuronidkonjugering, blev undersøgt for at vurdere denne hæmmers potentielle effekt på bempedoinsyres farmakokinetik. Administration af bempedoinsyre 180 mg samtidig med *steady state*-probenecid medførte en stigning i AUC for bempedoinsyre på 1,7 gange og en stigning i AUC for bempedoinsyres aktive metabolit (ESP15228) på 1,9 gange. Disse stigninger er ikke klinisk relevante og har ingen betydning for doseringsanbefalingerne.

Indvirkningen af de enkelte komponenter i Nustendi på andre lægemidler

Statiner

De farmakokinetiske interaktioner mellem bempedoinsyre 180 mg og simvastatin 40 mg, atorvastatin 80 mg, pravastatin 80 mg og rosuvastatin 40 mg er blevet vurderet i kliniske studier. Administration af en enkeltdosis simvastatin 40 mg samtidig med *steady state*-bempedoinsyre 180 mg medførte en stigning i eksponeringen for simvastatinsyre på 2 gange. Der sås stigninger på 1,4-1,5 gange i AUC for atorvastatin, pravastatin og rosuvastatin (administreret som enkeltdoser) og/eller deres primære metabolitter, når disse lægemidler blev administreret samtidig med bempedoinsyre 180 mg. Der sås større stigninger, når disse statiner blev administreret samtidig med bempedoinsyre indgivet i en supratherapeutisk dosis på 240 mg (se pkt. 4.4).

Der sås ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når ezetimib blev administreret samtidig med atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin eller rosuvastatin.

Transportermedierede lægemiddelinteraktioner

Bempedoinsyre og dets glukuronid udøver svag hæmning af OATP1B1 og OATP1B3 ved klinisk relevante koncentrationer. Samtidig administration af Nustendi og lægemidler, der er substrater for OATP1B1 eller OATP1B3 (dvs. bosentan, fimasartan, asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir og statiner som f.eks. atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin og simvastatin (se pkt. 4.4)), kan føre til øgede plasmakoncentrationer af disse lægemidler.

Bempedoinsyre hæmmer OAT2 *in vitro*, hvilket kan være mekanismen bag mindre stigninger i kreatinin- og urinsyreniveauet i serum (se pkt. 4.8). Bempedoinsyres hæmning af OAT2 kan også potentielt medføre øgede plasmakoncentrationer af lægemidler, der er substrater for OAT2. Bempedoinsyre kan også udøve svag hæmning af OAT3 ved klinisk relevante koncentrationer.

Antikoagulanter

Samtidig administration af ezetimib (10 mg én gang dagligt) havde ingen signifikant effekt på biotilgængeligheden af warfarin og protrombintid i et studie med tolv raske voksne mænd. Efter markedsføring er der dog rapporteret om forhøjet INR hos patienter, der fik ezetimib i tillæg til warfarin eller fluindion.

Hvis Nustendi føjes til warfarin, andre kumarin-antikoagulanter eller fluindion, bør INR overvåges tilstrækkeligt (se pkt. 4.4).

Andre interaktionsstudier

Bempedoinsyre havde ingen indvirkning på farmakokinetikken for p-piller med norethindron/ethinylestradiol. I kliniske interaktionsstudier havde ezetimib ingen indvirkning på farmakokinetikken for p-piller med ethinylestradiol og levonorgestrel. Bempedoinsyre havde ingen indvirkning på farmakokinetikken eller farmakodynamikken for metformin.

I kliniske interaktionsstudier havde ezetimib ingen indvirkning på farmakokinetikken for dapson, dextromethorphan, digoxin, glipizid, tolbutamid eller midazolam ved samtidig administration.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Nustendi er kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3).

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Nustendi til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved anvendelse af bempedoinsyre (se punkt 5.3).

Da bempedoinsyre reducerer kolesterolsyntesen og muligvis syntesen af andre kolesterolderivater, der er nødvendige for den normale fosterudvikling, kan Nustendi forårsage fosterskade, hvis det gives til gravide. Nustendi bør seponeres inden undfangelse, eller så snart en graviditet er planlagt eller konstateret (se pkt. 4.3).

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen (se pkt. 4.4).

Amning

Det er ukendt, om bempedoinsyre/metabolitter eller ezetimib/metabolitter udskilles i human mælk. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger bør kvinder, der tager Nustendi, ikke amme deres børn. Nustendi er kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der foreligger ingen data om Nustendis indvirkning på menneskers fertilitet. Baseret på dyreforsøg forventes Nustendi ikke at have nogen indvirkning på reproduktionsevnen eller fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Nustendi påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er rapporteret om svimmelhed ved anvendelse af bempedoinsyre og ezetimib, og det skal patienterne tage hensyn til, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger ved Nustendi var hyperurikæmi (4,7 %) og forstoppelse (4,7 %).

I placebokontrollerede fase 3-studier af primær hyperlipidæmi med bempedoinsyre var der flere patienter på bempedoinsyre sammenholdt med placebo, der seponerede behandlingen på grund af muskelspasmer (0,7 % vs. 0,3 %), diarré (0,5 % vs. < 0,1 %), smerter i arme eller ben (0,4 % vs. 0 %) og kvalme (0,3 % vs. 0,2 %), men forskellene mellem bempedoinsyre og placebo var ikke signifikante.

Alvorlige bivirkninger, der er indberettet for ezetimib, er myopati, rhabdomyolyse, hepatitis, overfølsomhed, anafylaksi, angioødem, erythema multiforme, kolelitis, kolecystitis, pancreatitis og trombocytopeni.

Oversigt over bivirkninger

De indberettede bivirkninger ved Nustendi er vist efter systemorganklasse og hyppighed i tabel 1. Yderligere bivirkninger, der er indberettet ved anvendelse af bempedoinsyre (baseret på incidensrater fra fase 3-studierne af primær hyperlipidæmi og eksponeringsjusterede incidensrater fra CLEAR Outcomes-studiet) eller ezetimib, er også medtaget for at opstille en mere fyldestgørende bivirkningsprofil for Nustendi.

Hyppigheden defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger (kliniske studier og erfaring efter markedsføring)

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
Bivirkninger ved Nustendi		
Blod og lymfesystem	Anæmi Nedsat hæmoglobin	Almindelig
Metabolisme og ernæring	Hyperurikæmi ^a	Almindelig
	Nedsat appetit	Almindelig
Nervesystemet	Svimmelhed Hovedpine	Almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypertension	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Forstoppelse Diarré Mavesmerter Kvalme Mundtørhed Flatulens Gastritis	Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
Lever og galdeveje	Forhøjede værdier i leverfunktionstest ^b	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmerte Muskelspasmer Myalgi Smerter i arme eller ben Artralgi	Almindelig
Nyrer og urinveje	Forhøjet kreatinin i blodet	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed Asteni	Almindelig
Yderligere bivirkninger ved bempedoinsyre		
Metabolisme og ernæring	Urinsyreigt	Almindelig
	Vægttab ^d	Ikke almindelig
Lever og galdeveje	Forhøjet aspartataminotransferase	Almindelig
	Forhøjet alaninaminotransferase	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje	Nedsat glomerulær filtrationshastighed	Almindelig
	Forhøjet urinstof i blodet	Ikke almindelig
Yderligere bivirkninger ved ezetimib		
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni	Ikke kendt
Immunsystemet	Overfølsomhed, herunder udslæt, urticaria, anafylaksi og angioødem	Ikke kendt
Psykiske forstyrrelser	Depression	Ikke kendt
Nervesystemet	Paræstesi ^c	Ikke kendt
Vaskulære sygdomme	Hedetur	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	Dyspepsi Gastroøsofageal refluks sygdom	Ikke almindelig
	Pankreatitis	Ikke kendt
Lever og galdeveje	Forhøjet aspartataminotransferase Forhøjet alaninaminotransferase Forhøjet gammaglutamyltransferase	Ikke almindelig
	Hepatitis Cholelithiasis Cholecystitis	Ikke kendt
Hud og subkutane væv	Pruritus ^c	Ikke almindelig
	Erythema multiforme	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Forhøjet kreatinkinase i blodet	Almindelig
	Nakkesmerter Muskelsvaghed ^c	Ikke almindelig
	Myopati/rabdomyolyse	Ikke kendt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Brystsmerter Smerter Perifert ødem ^c	Ikke almindelig

a. Hyperurikæmi omfatter hyperurikæmi og forhøjet urinsyre

b. Forhøjede værdier ved leverfunktionstest omfatter forhøjede levertal og unormale levertal

- c. Bivirkninger ved ezetimib administreret samtidig med et statin
- d. (CLEAR Outcomes-studiet). Vægttab blev kun observeret hos patienter med et kropsmasseindeks (BMI) ved *baseline* på $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ i form af et gennemsnitligt fald i legemsvægt på $-2,28 \text{ kg}$ ved måned 36. Det gennemsnitlige fald i legemsvægt var $\leq 0,5 \text{ kg}$ hos patienter med et BMI ved *baseline* på 25 til $< 30 \text{ kg/m}^2$. Bempedoinsyre var ikke forbundet med en gennemsnitlig ændring i legemsvægt hos patienter med et BMI ved *baseline* på $< 25 \text{ kg/m}^2$

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Forhøjet urinsyre i serum

Nustendi giver forhøjet urinsyre i serum, muligvis på grund af bempedoinsyres hæmning af OAT2 i nyretubuli (se pkt. 4.5). En gennemsnitlig stigning i urinsyre på $35,7 \text{ mikromol/l}$ ($0,6 \text{ mg/dl}$) sammenholdt med *baseline* sås ved anvendelse af Nustendi efter 12 uger. De forhøjede urinsyreniveauer i serum sås typisk inden for de første 4 ugers behandling, idet niveauerne vendte tilbage til *baseline* efter seponering. Der blev ikke rapporteret om urinsyregigt ved anvendelse af Nustendi. I fase 3-studierne af primær hyperlipidæmi med bempedoinsyre blev urinsyregigt rapporteret hos 1,4 % af de patienter, der fik bempedoinsyre, og hos 0,4 % af de patienter, der fik placebo. I CLEAR Outcomes-studiet blev der observeret en gennemsnitlig stigning på $47,6 \text{ mikromol/l}$ ($0,8 \text{ mg/dl}$) i urinsyre sammenholdt med *baseline* hos bempedoinsyre-behandlede patienter ved måned 3, og urinsyregigt blev endvidere rapporteret hyppigere hos bempedoinsyre-behandlede patienter (3,1 %) end placebo-behandlede patienter (2,1 %). I begge behandlingsgrupper sås det, at de patienter, hos hvem der blev rapporteret om urinsyregigt, oftere havde urinsyregigt i anamnesen og/eller *baseline*-niveauer af urinsyre, der lå over ULN (se pkt. 4.4).

Indvirkning på serumkreatinin og karbamid

Nustendi giver forhøjet serumkreatinin og forhøjet karbamid. En gennemsnitlig stigning i serumkreatinin på $1,8 \text{ mikromol/l}$ ($0,02 \text{ mg/dl}$) og en gennemsnitlig stigning i karbamid på $1,0 \text{ mmol/l}$ ($2,7 \text{ mg/dl}$) sammenholdt med *baseline* sås ved anvendelse af Nustendi efter 12 uger. De forhøjede niveauer i serum af kreatinin og karbamid sås typisk inden for de første 4 ugers behandling, idet niveauerne forblev stabile og vendte tilbage til *baseline* efter seponering. Tilsvarende gennemsnitlige stigninger i serumkreatinin ($5,8 \text{ mikromol/l}$ ($0,066 \text{ mg/dl}$)) og karbamid ($0,82 \text{ mmol/l}$ ($2,3 \text{ mg/dl}$)) er observeret med bempedoinsyre i CLEAR Outcomes-studiet.

De observerede stigninger i serumkreatinin kan være forbundet med bempedoinsyres hæmning af den OAT2-afhængige kreatininudskillelse via nyretubuli (se pkt. 4.5), svarende til en lægemiddel-endogen substrat-interaktion, og synes ikke at være et tegn på forværring af nyrefunktionen. Der bør tages hensyn til denne effekt ved fortolkningen af ændringer i estimeret kreatininclearance hos patienter i behandling med Nustendi, navnlig patienter, der har medicinske tilstande, eller som får lægemidler, der kræver overvågning af estimeret kreatininclearance.

Forhøjede leverenzzymer

Der er rapporteret om stigninger i aminotransferaser (ASAT og/eller ALAT) på $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 2,4 % af de patienter, der fik Nustendi, sammenholdt med 0 % af de patienter, der fik placebo. I fire fase 3-studier af primær hyperlipidæmi med bempedoinsyre var forekomsten af stigninger ($\geq 3 \times \text{ULN}$) i aminotransferaser (ASAT og/eller ALAT) 0,7 % for patienter i behandling med bempedoinsyre og 0,3 % for patienter i placebogruppen. I kontrollerede kliniske kombinationsstudier, hvor ezetimib blev påbegyndt sammen med et statin var incidensen af efterfølgende stigninger ($\geq 3 \times \text{ULN}$) i aminotransferaser 1,3 % for patienter i behandling med ezetimib administreret sammen med statiner og 0,4 % for patienter i behandling med statiner alene. I CLEAR Outcomes-studiet var forekomsten af stigninger på $\geq 3 \times \text{ULN}$ i lever-aminotransferaser også hyppigere hos patienter behandlet med bempedoinsyre (1,6 %) end hos patienter behandlet med placebo (1,0 %). Stigningerne i aminotransferaser ved anvendelse af bempedoinsyre eller ezetimib var ikke forbundet med anden evidens for leverdysfunktion (se pkt. 4.4).

Nedsat hæmoglobin

I fase 3-studierne af primær hyperlipidæmi med bempedoinsyre sås et fald i hæmoglobin i forhold til *baseline* på $\geq 20 \text{ g/l}$ og $<$ den nedre normalgrænse (LLN) hos 4,6 % af de patienter, der fik bempedoinsyre, sammenholdt med 1,9 % af de patienter, der fik placebo. Der blev rapporteret om fald i hæmoglobin på over 50 g/l og $<$ LLN i samme omfang hos patienter i bempedoinsyre-gruppen som

hos patienter i placebogruppen (0,2 % vs. 0,2 %). Faldet i hæmoglobinniveauerne sås typisk inden for de første 4 ugers behandling, idet niveauerne vendte tilbage til *baseline* efter seponering. Blandt de patienter, der havde normale hæmoglobin-værdier ved *baseline*, var der 1,4 % i bempedoinsyre-gruppen og 0,4 % i placebogruppen, som oplevede hæmoglobinværdier under LLN, mens de var i behandling. Der blev i fase 3-studierne af primær hyperlipidæmi rapporteret anæmi hos 2,5 % af de patienter, der fik bempedoinsyre, og hos 1,6 % af de patienter, der fik placebo. I CLEAR Outcomes-studiet blev der observeret tilsvarende fald i hæmoglobin, og anæmi blev også rapporteret hyppigere hos bempedoinsyre-behandlede patienter (4,7 %) sammenholdt med placebo-behandlede patienter (3,9 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering bør patienten behandles symptomatisk, idet der om nødvendigt bør iværksættes understøttende foranstaltninger.

Bempedoinsyre

Doser på op til 240 mg/dag (1,3 gange den godkendte anbefalede dosis) er blevet administreret i kliniske studier uden evidens for dosisbegrænsende toksicitet. Der er ikke observeret bivirkninger i dyreforsøg ved eksponeringer på op til 14 gange eksponeringen hos patienter i behandling med bempedoinsyre 180 mg én gang dagligt.

Ezetimib

I kliniske studier sås ingen øget forekomst af bivirkninger ved administration af ezetimib 50 mg/dag hos 15 raske forsøgspersoner i op til 14 dage eller ved administration af 40 mg/dag hos 18 patienter med primær hyperkolesterolæmi i op til 56 dage. Hos dyr sås ingen toksicitet efter orale enkeltdoser af ezetimib på 5 000 mg/kg hos rotter og mus og 3 000 mg/kg hos hunde.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lipid-modificerende midler, kombinationer, ATC-kode: C10BA10

Virkningsmekanisme

Nustendi indeholder bempedoinsyre og ezetimib, to LDL-kolesterol-sænkende stoffer med komplementære virkningsmekanismer. Det reducerer forhøjet LDL-kolesterol via dobbelt hæmning af kolesterolsyntesen i leveren og kolesterolabsorptionen i tarmen.

Bempedoinsyre

Bempedoinsyre er en adenosintrifosfatcitratlyase (ACL)-hæmmer, der sænker LDL-kolesterolet ved hæmning af kolesterolsyntesen i leveren. ACL er et enzym opstrøms for 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzym A (HMG-CoA)-reduktase i kolesterolbiosyntesens signalvej. Bempedoinsyre kræver coenzym A (CoA)-aktivering via meget langkædet acyl-CoA-syntetase 1 (ACSVL1) til ETC-1002-CoA. ACSVL1 udtrykkes primært i leveren og ikke i skeletmuskulaturen. ETC-1002-CoA's hæmning af ACL medfører nedsat kolesterolsyntese i leveren og sænker LDL-kolesterolet i blodet via opregulering af lavdensitetslipoprotein-receptorerne. Endvidere medfører ETC-1002-CoA's hæmning af ACL samtidig undertrykkelse af den hepatiske fedtsyrebiosyntese.

Ezetimib

Ezetimib reducerer blodkolesterotet ved at hæmme absorptionen af kolesterol i tyndtarmen. Det er påvist, at ezetimibs molekulære mål er steroltransporteren Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), der er involveret i tarmens optagelse af kolesterol og fytosteroler. Ezetimib lokaliseres ved børstekanten af tyndtarmen og hæmmer absorptionen af kolesterol, hvorved der sker et fald i tyndtarmens frigivelse af kolesterol til leveren.

Farmakodynamisk virkning

Administration af bempedoinsyre og ezetimib alene og i kombination med andre lipidmodificerende lægemidler medfører et fald i LDL-kolesterol, ikke-højdensitetslipoproteinkolesterol (non-HDL-C), apolipoprotein B (apo B) og total kolesterol (TC) hos patienter med hyperkolesterolæmi eller blandet dyslipidæmi. Bempedoinsyre reducerer C-reaktivt protein (CRP) hos patienter med hyperlipidæmi.

Da patienter med diabetes har forhøjet risiko for aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom, omfattede de kliniske studier af bempedoinsyre patienter med diabetes mellitus. I undergruppen af patienter med diabetes blev der observeret lavere niveauer af hæmoglobin A1c (HbA1c) sammenholdt med placebogruppen (gennemsnitligt 0,2 %). Hos patienter uden diabetes sås ingen forskel i HbA1c mellem bempedoinsyre-gruppen og placebogruppen, og der var ingen forskelle i forekomsten af hypoglykæmi.

Hjertets elektrofysiologi

Der er udført et QT-studie med bempedoinsyre. Ved en dosis på 240 mg (1,3 gange den godkendte anbefalede dosis) forlænger bempedoinsyre ikke QT-intervallet i klinisk relevant omfang.

Indvirkningen af ezetimib eller bempedoinsyre/ezetimib-kombinationsbehandling på QT-intervallet er ikke undersøgt.

Klinisk virkning og sikkerhed

Det er påvist, at ezetimib 10 mg mindsker hyppigheden af kardiovaskulære hændelser.

Klinisk virkning og sikkerhed ved primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi

Nustendis virkning blev vurderet i en følsomhedsanalyse af 301 patienter, der fik behandling i CLEAR Combo (studie 1002-053). I denne analyse blev alle data fra 3 centre (81 patienter) udelukket på grund af systematisk manglende kompliance med alle fire behandlinger hos de pågældende patienter. Der var tale om et randomiseret, dobbeltblindet 12-ugers parallelgruppestudie (4 grupper) på flere centre hos patienter med høj kardiovaskulær risiko og hyperlipidæmi. Patienterne, der var randomiseret i forholdet 2:2:2:1, fik enten Nustendi oralt i en dosis på 180 mg/10 mg dagligt (n = 86), bempedoinsyre 180 mg dagligt (n = 88), ezetimib 10 mg dagligt (n = 86) eller placebo én gang dagligt (n = 41) som tillægsbehandling til statinterapi i maksimalt tolereret dosis. Statinterapi i maksimalt tolereret dosis kunne omfatte andre statinregimer end daglig dosering eller ingen statinterapi. Patienterne blev stratificeret efter kardiovaskulær risiko og statinintensitet ved *baseline*. Patienter på simvastatin 40 mg dagligt eller derover blev udelukket fra studiet.

Demografi og sygdomskaraktetika ved *baseline* blev balanceret mellem behandlingsgrupperne.

Gennemsnitsalderen ved *baseline* var 64 år (interval: 30-87 år), 50 % var ≥ 65 år, 50 % var kvinder, 81 % var hvide, 17 % var sorte, 1 % var asiater, og 1 % var andet. 61 % af patienterne på bempedoinsyre/ezetimib, 69 % af patienterne på bempedoinsyre, 63 % af patienterne på ezetimib og 66 % af patienterne på placebo fik statinterapi på tidspunktet for randomisering. 36 % af patienterne på bempedoinsyre/ezetimib, 35 % af patienterne på bempedoinsyre, 29 % af patienterne på ezetimib og 41 % af patienterne på placebo fik højintensiv statinterapi. Det gennemsnitlige LDL-kolesterol ved *baseline* var 3,9 mmol/l (149,7 mg/dl). De fleste patienter (94 %) gennemførte studiet.

Nustendi medførte en signifikant reduktion af LDL-kolesterol fra *baseline* til uge 12 sammenholdt med placebo (-38,0 %; 95 %-KI: -46,5 til -29,6 %; $p < 0,001$). Den maksimale LDL-

kolesterolsænkende virkning sås allerede i uge 4, og effekten blev opretholdt gennem hele studiet. Nustendi medførte også en signifikant reduktion af non-HDL-C, apo B og TC (se tabel 2).

Tabel 2: Nustendis effekt på lipidparametrene hos patienter med høj kardiovaskulær risiko og hyperlipidæmi og på baggrundsbehandling med statin (gennemsnitlig ændring i % fra *baseline* til uge 12)

	Nustendi 180 mg/10 mg n = 86	Bempedoinsyre 180 mg n = 88	Ezetimib 10 mg n = 86	Placebo n = 41
LDL-C, n	86	88	86	41
LS-gns. (SE)	-36,2 (2,6)	-17,2 (2,5)	-23,2 (2,2)	1,8 (3,5)
non-HDL-C, n	86	88	86	41
LS-gns. (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-gns. (SE)	-24,6 (2,4)	-11,8 (2,2)	-15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
TC, n	86	88	86	41
LS-gns. (SE)	-26,4 (1,9)	-12,1 (1,8)	-16,0 (1,6)	0,7 (2,5)

apo B = apolipoprotein B; HDL-C = højdensitetslipoproteinkolesterol; LDL-C = lavdensitetslipoproteinkolesterol;

LS = mindste kvadrater; TC = total kolesterol.

Baggrundsstatin: atorvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin eller simvastatin.

Administration af bempedoinsyre ved baggrundsbehandling med ezetimib

CLEAR Tranquility (studie 1002-048) var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie af primær hyperlipidæmi over 12 uger på flere centre til vurdering af virkningen af bempedoinsyre vs. placebo til at sænke LDL-kolesterol ved tilføjelse til ezetimib hos patienter med forhøjet LDL-kolesterol, der havde statintolerans i anamnesen, og som ikke kunne tåle mere end den lavest godkendte startdosis af et statin. Studiet omfattede 269 patienter, der blev randomiseret i forholdet 2:1, idet de fik enten bempedoinsyre (n = 181) eller placebo (n = 88) som tillægsbehandling til ezetimib 10 mg dagligt i 12 uger.

Gennemsnitsalderen ved *baseline* var 64 år (interval: 30-86 år), 55 % var ≥ 65 år, 61 % var kvinder, 89 % var hvide, 8 % var sorte, 2 % var asiater, og 1 % var andet. Det gennemsnitlige LDL-kolesterol ved *baseline* var 3,3 mmol/l (127,6 mg/dl). 33 % af patienterne på bempedoinsyre vs. 28 % af patienterne på placebo fik på tidspunktet for randomisering statinterapi i den lavest godkendte dosis eller lavere. Administration af bempedoinsyre til patienter på baggrundsbehandling med ezetimib medførte en signifikant reduktion af LDL-C fra *baseline* til uge 12 sammenholdt med placebo og ezetimib ($p < 0,001$). Administration af bempedoinsyre ved baggrundsbehandling med ezetimib medførte også en signifikant reduktion af non-HDL-C, apo B og TC (se tabel 3).

Tabel 3: Virkninger af bempedoinsyre sammenholdt med placebo hos statin-intolerante patienter på baggrundsbehandling med ezetimib (gennemsnitlig ændring i % fra *baseline* til uge 12)

	CLEAR Tranquility (studie 1002-048) (N = 269)	
	Bempedoinsyre 180 mg + baggrunds-ezetimib 10 mg n = 181	Placebo + baggrunds- ezetimib 10 mg n = 88
LDL-C ^a , n	175	82
LS-gns.	-23,5	5,0
non-HDL-C ^a , n	175	82
LS-gns.	-18,4	5,2
apo B ^a , n	180	86
LS-gns.	-14,6	4,7
TC ^a , n	176	82
LS-gns.	-15,1	2,9

apo B = apolipoprotein B; HDL-C = højdensitetslipoproteinkolesterol; LDL-C = lavdensitetslipoproteinkolesterol; LS = mindste kvadrater; TC = total kolesterol.

Baggrundsstatin: atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin

a. Den procentvise ændring fra *baseline* blev analyseret ved hjælp af kovariansmodellen ANCOVA med behandlings- og randomiseringsstrata som faktorer og lipidparametre ved *baseline* som en kovariat.

Klinisk virkning og sikkerhed ved forebyggelse af kardiovaskulære hændelser

CLEAR Outcomes (study 1002-043) var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, hændelsesstyret studie på flere centre med 13 970 voksne patienter med etableret aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom (CVD) (70 %) eller med høj risiko for aterosklerotisk CVD (30 %). Patienter med etableret CVD havde dokumenteret koronararteriesygdom, symptomatisk perifer arteriesygdom og/eller cerebrovaskulær aterosklerotisk sygdom i anamnesen. Patienter uden etableret CVD blev betragtet som i høj risiko for CVD baseret på opfyldelse af mindst ét af følgende kriterier: (1) diabetes mellitus (type 1 eller type 2) hos kvinder over 65 år eller mænd over 60 år eller (2) en Reynolds risikoscore > 30 % eller en SCORE-risikoscore > 7,5 % over 10 år eller 3) en koronararterie-calciumscore > 400 Agatston-enheder på et hvilket som helst tidspunkt i fortiden. Patienterne blev randomiseret 1:1 til at få enten bempedoinsyre 180 mg pr. dag (n = 6 992) eller placebo (n = 6 978) alene eller som et supplement til andre baggrunds-lipidsænkende terapier, som kunne omfatte meget lave doser af statiner. Samlet set blev mere end 95 % af patienterne fulgt, indtil slutningen af studiet eller dødsfald, og mindre end 1 % gik tabt i opfølgingsfasen. Den mediane opfølgingsvarighed var 3,4 år.

Ved *baseline* var gennemsnitsalderen 65,5 år, 48 % var kvinder, og 91 % var hvide. Udvalgte yderligere *baseline*-karakteristika omfattede hypertension (85 %), diabetes mellitus (46 %), præ-diabetes mellitus (42 %), aktuel tobaksbruger (22 %), eGFR < 60 ml/min pr. 1,73 m² (21 %) og et gennemsnitligt BMI (body mass index) på 29,9 kg/m². Den gennemsnitlige *baseline*-LDL-C var 3,6 mmol/l (139 mg/dl). Ved *baseline* tog 41 % af patienterne mindst én lipidmodificerende terapi, herunder ezetimib (12 %) og en meget lav dosis af statiner (23 %).

Bempedoinsyre reducerede signifikant risikoen for det primære sammensatte endepunkt – større utilsigtede kardiovaskulære hændelser (MACE-4), der bestod af kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt, ikke-dødelig apopleksi eller koronar revaskularisering, med 13 % sammenholdt med placebo (*Hazard Ratio*: 0,87, 95 % CI: 0,79; 0,96, p = 0,0037). Desuden blev risikoen for det vigtigste sekundære sammensatte MACE-3-endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt eller ikke-dødelig apopleksi) reduceret signifikant med 15 % sammenholdt med placebo (*Hazard Ratio*: 0,85, 95 % CI: 0,76; 0,96, p = 0,0058). Resultatet af det primære sammensatte endepunkt stemte generelt overens på tværs af præspecificerede undergrupper (herunder *baseline*-alder, race, etnicitet, køn, LDL-C-kategori, statin-anvendelse, ezetimib-anvendelse og diabetes). Punktestimatet for MACE 4 *Hazard Ratio* var 0,94 (95 % CI: 0,74; 1,20) i delgruppen af patienter, der brugte ezetimib ved *baseline*. For den begrænsede delgruppe af patienter med brug af ezetimib ved

baseline og med høj kardiovaskulær risiko (n=335) var LDL-C-reduktionen -26,7 % (95 % CI; -30,9 %; -22,4 %), men kardiovaskulær risikoreduktion kunne ikke estimeres.

Bempedoinsyres indvirkning på de enkelte komponenter af det primære endepunkt omfattede en 27 % reduktion i risikoen for ikke-dødeligt myokardieinfarkt og en 19 % reduktion i risikoen for koronar revaskularisering sammenholdt med placebo. Der var ingen statistisk signifikant forskel i reduktionen af ikke-dødelig apopleksi og risikoen for kardiovaskulær død sammenholdt med placebo. Resultaterne af det primære og de vigtigste sekundære virkningsendepunkter er vist i tabel 4. Figur 1 og 2 nedenfor viser Kaplan-Meier-kurve-estimer af den kumulative forekomst af det primære MACE-4- og det sekundære MACE-3-endepunkt. Den kumulative forekomst af det primære MACE-4-endepunkt adskilles ved måned 6.

Endvidere var forskellen mellem bempedoinsyre og placebo i gennemsnitlig procentvis ændring i LDL-C fra *baseline* til måned 6 -20 % (95 % CI: -21 %; -19 %).

Tabel 4: Virkning af bempedoinsyre på større kardiovaskulære hændelser

Endepunkt	Bempedoin- syre N = 6 992	Placebo N = 6 978	Bempedoin- syre vs. placebo
	n (%)	n (%)	Hazard ratio ^a (95 % CI) <i>p</i> -værdi ^b
Primært sammensat endepunkt			
Kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt, ikke-dødelig apopleksi, koronar revaskularisering (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79; 0,96) 0,0037
Komponenter af primært endepunkt			
Ikke-dødeligt myokardieinfarkt	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62; 0,87)
Koronar revaskularisering	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92)
Ikke-dødelig apopleksi	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64; 1,05)
Kardiovaskulær død	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88; 1,24)
Vigtigste sekundære endepunkter			
Kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt, ikke-dødelig apopleksi (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76; 0,96) 0,0058
Dødeligt og ikke-dødeligt myokardieinfarkt	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66; 0,91) 0,0016
Koronar revaskularisering	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92) 0,0013
Dødelig og ikke-dødelig apopleksi	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67; 1,07) NS

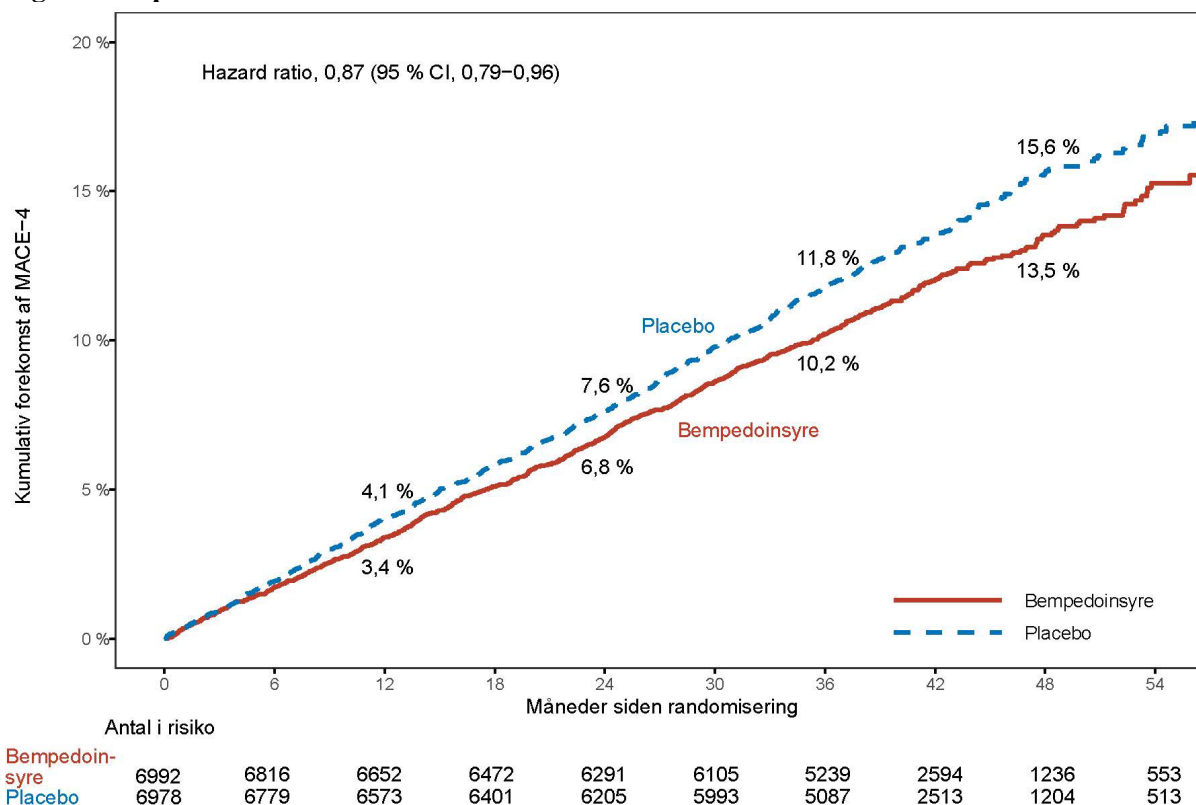
CI = konfidensinterval, MACE = større utilsigtet kardiovaskulær hændelse (*major adverse cardiovascular event*), NS = ikke signifikant

a. Hazard ratio og tilhørende 95 % CI var baseret på en Cox proportional hazard model, der tilpassede behandling som eksplanatorisk variabel.

b. p-værdi var baseret på log-rank test.

Bemærk: Denne tabel viser også tiden til første forekomst for hver af komponenterne af MACE, patienterne kan være inkluderet i mere end 1 kategori

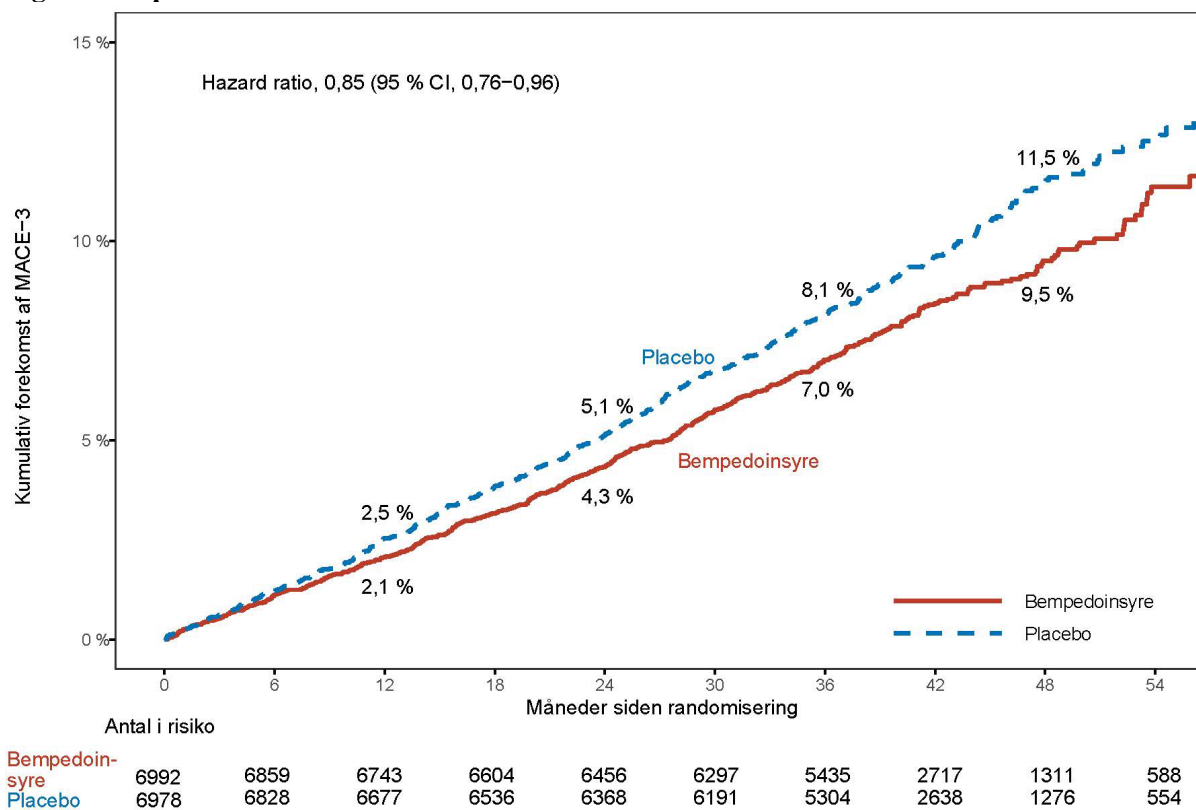
Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for tiden til første forekomst af MACE-4



MACE = større utilsigtet kardiovaskulær hændelse (*major adverse cardiovascular event*)

Bemærk: MACE-4 defineret som det sammensatte endepunkt, der omfatter CV-død, ikke-dødeligt MI, ikke-dødelig apopleksi eller koronar revaskularisering.

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for tiden til første forekomst af MACE-3



MACE = større utilsigtet kardiovaskulær hændelse (*major adverse cardiovascular event*)

Bemærk: MACE-3 defineret som det sammensatte endepunkt, der omfatter CV-død, ikke-dødelig MI eller ikke-dødelig apopleksi.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Nustendi i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af forhøjet kolesterol (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Nustendi

Biotilgængeligheden for bempedoinsyre/ezetimib-tabletter var den samme som biotilgængeligheden for separate tabletter administreret samtidigt. Værdierne for maksimal serumkoncentration ($C_{\max}$) for bempedoinsyre og bempedoinsyres aktive metabolit (ESP15228) var de samme for begge formuleringer, men ezetimibs og ezetimibglukuronids $C_{\max}$ -værdier var hhv. ca. 13 % og 22 % lavere for bempedoinsyre/ezetimib end for separate tabletter administreret samtidigt. Da eksponeringen for ezetimib og ezetimibglukuronid stort set er den samme (målt ved AUC), er en 22 % lavere $C_{\max}$ -værdi sandsynligvis ikke klinisk signifikant.

Der sås ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion, når ezetimib blev administreret samtidig med bempedoinsyre. AUC og $C_{\max}$ for total ezetimib (ezetimib og dets glukuronidform) og ezetimibglukuronid steg hhv. ca. 1,6 og 1,8 gange, når en enkeltdosis ezetimib blev administreret sammen med *steady state*-bempedoinsyre. Denne stigning skyldes sandsynligvis bempedoinsyres hæmning af OATP1B1, som medfører nedsat optagelse i leveren og således nedsat elimination af ezetimibglukuronid. Stigningen i AUC og $C_{\max}$ for ezetimib var under 20 %.

Bempedoinsyre

Farmakokinetiske data viser, at bempedoinsyre absorberes med en median tid til maksimal koncentration på 3,5 timer, når det administreres som Nustendi 180 mg-tabletter. Bempedoinsyres farmakokinetiske parametre fremlægges som gennemsnitsværdier [standardafvigelse (SD)], medmindre andet er angivet. Bempedoinsyre kan betragtes som et *prodrug*, der aktiveres intracellulært af ACSVL1 til ETC-1002-CoA. *Steady state*- $C_{\max}$ og -AUC efter administration af flere doser hos patienter med hyperkolesterolemie var hhv. 24,8 (6,9) mikrogram/ml og 348 (120) mikrogram-t/ml. Bempedoinsyres *steady state*-farmakokinetik var generelt lineær inden for et interval på 120-220 mg. Der var ingen tidsafhængige ændringer i bempedoinsyres farmakokinetik efter gentagen administration af den anbefalede dosis, og bempedoinsyres *steady state* blev nået efter 7 dage. Den gennemsnitlige akkumulationsratio for bempedoinsyre var ca. 2,3 gange.

Ezetimib

Efter oral administration absorberes ezetimib hurtigt og konjugeres i udstrakt grad til et farmakologisk aktivt fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). Gennemsnitlig $C_{\max}$ nås inden for 1-2 timer for ezetimibglukuronid og inden for 4-12 timer for ezetimib. Den absolutte biotilgængelighed for ezetimib kan ikke bestemmes, da stoffet er stort set uopløseligt i vandige medier, som er egnede til injektion. Ezetimib gennemgår udtalt enterohepatisk cirkulation, idet der kan observeres mange peak-værdier for ezetimib.

Indvirkningen af mad

Efter administration af bempedoinsyre/ezetimib sammen med et fedt- og kalorierigt morgenmåltid hos raske forsøgspersoner var AUC for bempedoinsyre og ezetimib sammenligneligt med AUC i fastende tilstand. Ved administration sammen med mad sås en reduktion på hhv. 30 % og 12 % i $C_{\max}$ for bempedoinsyre og ezetimib sammenholdt med fastende tilstand. Ved administration sammen med mad sås en reduktion på hhv. 12 % og 42 % i AUC og $C_{\max}$ for ezetimibglukuronid sammenholdt med fastende tilstand. Indvirkningen af mad vurderes ikke at have nogen klinisk betydning.

Fordeling

Bempedoinsyre

Bempedoinsyres tilsyneladende fordelingsvolumen (V/F) var 18 l. Bempedoinsyres plasmaproteinbinding, dets glukuronid og dets aktive metabolit, ESP15228, var hhv. 99,3 %, 98,8 % og 99,2 %. Bempedoinsyre fordeles sig ikke til de røde blodlegemer.

Ezetimib

Ezetimib og ezetimibglukuronid binder hhv. 99,7 % og 88-92 % til humane plasmaproteiner.

Biotransformation

Bempedoinsyre

In vitro-studier af den metaboliske interaktion viser, at bempedoinsyre samt dets aktive metabolit og glukuronidformer ikke metaboliseres af cytokrom P450-enzymen og hverken hæmmer eller inducerer disse enzymer.

Den primære eliminationsvej for bempedoinsyre er gennem metabolisering til acylglukuronid. Bempedoinsyre konverteres også reversibelt til en aktiv metabolit (ESP15228) baseret på aldo-keto-reduktaseaktivitet observeret *in vitro* i humant levervæv. Det gennemsnitlige AUC for metabolit/moderstof i plasma for ESP15228 efter gentagne doser var 18 % og forblev konstant over tid. Både bempedoinsyre og ESP15228 konverteres til inaktive glukuronidkonjugater *in vitro* af UDP-glucuronosyltransferase-2B7 (UGT2B7). Bempedoinsyre, ESP15228 og disses konjugerede former blev detekteret i plasma, hvor bempedoinsyre tegnede sig for størstedelen af AUC_{0-48t} (46 %), og hvor dets glukuronid var næstmest prævalent (30 %). ESP15228 og dets glukuronid udgjorde hhv. 10 % og 11 % af AUC_{0-48t} i plasma.

Steady state-C_{max} og -AUC for den ækvipotente aktive metabolit (ESP15228) af bempedoinsyre hos patienter med hyperkolesterolemie var hhv. 3,0 (1,4) mikrogram/ml og 54,1 (26,4) mikrogram·t/ml. ESP15228 bidrog sandsynligvis i mindre grad til den generelle kliniske aktivitet af bempedoinsyre baseret på systemisk eksponering og farmakokinetiske egenskaber.

Ezetimib

Det fremgår af non-kliniske studier, at ezetimib ikke inducerer lægemiddelmetaboliserende cytokrom P450-enzymen. Der er ikke observeret klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner mellem ezetimib og lægemidler, der metaboliseres af cytokrom-P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 og 3A4 eller N-acetyltransferase. Ezetimib metaboliseres primært i tyndtarmen og leveren ved glukuronidkonjugering (en fase II-reaktion) med efterfølgende biliær udskillelse. Der er observeret minimal oxidativ metabolisering (en fase I-reaktion) hos alle vurderede arter. Ezetimib og ezetimibglukuronid er de væsentligste lægemiddelfledte stoffer, der er detekteret i plasma, idet de udgør hhv. ca. 10-20 % og 80-90 % af den totale lægemiddelforekomst i plasma. Både ezetimib og ezetimibglukuronid elimineres langsomt fra plasma med evidens for signifikant enterohepatisk recirkulation.

Elimination

Bempedoinsyre

Steady state-clearance (CL/F) af bempedoinsyre i henhold til en farmakokinetisk (PK) populationsanalyse hos patienter med hyperkolesterolemie var 12,1 ml/min efter dosering én gang dagligt; renal clearance af uomdannet bempedoinsyre udgjorde under 2 % af den samlede clearance. Den gennemsnitlige halveringstid (SD) for bempedoinsyre hos mennesker var 19 (10) timer ved *steady state*.

Efter oral enkeltdosisadministration af 240 mg bempedoinsyre (1,3 gange den godkendte anbefalede dosis) blev 62,1 % af den samlede dosis (bempedoinsyre og dets metabolitter) genfundet i urinen, primært som acylglukuronidkonjugat af bempedoinsyre, og 25,4 % blev genfundet i fæces. Under 5 % af den administrerede dosis blev udskilt som uomdannet bempedoinsyre i fæces og urin tilsammen.

Ezetimib

Efter oral administration af ¹⁴C-ezetimib (20 mg) hos forsøgspersoner udgjorde total ezetimib (ezetimib og ezetimibglukuronid) ca. 93 % af den samlede radioaktivitet i plasma. Ca. 78 % og 11 % af den administrerede radioaktivitet blev udskilt i hhv. fæces og urin over en 10-dages indsamlingsperiode. Efter 48 timer var der ingen målbare niveauer af radioaktivitet i plasma. Halveringstiden for ezetimib og ezetimibglukuronid er ca. 22 timer.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Bempedoinsyre

Bempedoinsyres farmakokinetik blev vurderet i en farmakokinetisk populationsanalyse af puljede data fra alle kliniske studier (n = 2 261) for at vurdere nyrefunktionen ved *steady state*-AUC for bempedoinsyre og i et farmakokinetisk enkeltdosisstudie hos patienter med forskellige grader af nyrefunktion. Sammenholdt med patienter med normal nyrefunktion var den gennemsnitlige eksponering for bempedoinsyre højere hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion, dvs. hhv. 1,4 gange højere (90 %-PI: 1,3-1,4) og 1,9 gange højere (90 %-PI: 1,7-2,0) (se pkt. 4.4).

Der foreligger kun begrænsede data om patienter med svært nedsat nyrefunktion. I et enkeltdosisstudie sås en stigning i AUC for bempedoinsyre på 2,4 gange hos patienter (n = 5) med svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) sammenholdt med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Kliniske studier af Nustendi omfattede ikke patienter med terminal nyresygdom i dialysebehandling (se pkt. 4.4).

Ezetimib

Efter en enkeltdosis på 10 mg ezetimib hos patienter med svær nyresygdom (n = 8, gennemsnitlig CrCl ≤ 30 ml/min/1,73 m²) sås en stigning i gennemsnitligt AUC for total ezetimib på ca. 1,5 gange, sammenholdt med raske forsøgspersoner (n = 9). Resultatet vurderes ikke at være klinisk signifikant. Hos en yderligere patient i dette studie (en nyretransplanteret patient, der fik flere lægemidler, herunder ciclosporin) sås en 12 gange større eksponering for total ezetimib.

Nedsat leverfunktion

Nustendi anbefales ikke til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion, da effekten af øget eksponering for ezetimib ikke kendes.

Bempedoinsyre

Farmakokinetikken for bempedoinsyre og dets metabolit (ESP15228) blev undersøgt hos patienter med normal leverfunktion eller let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A eller B) efter en enkeltdosis (n = 8/gruppe). Sammenholdt med patienter med normal leverfunktion sås et fald i bempedoinsyres gennemsnitlige C_{max} og AUC på hhv. 11 % og 22 % hos patienter med let nedsat leverfunktion og på hhv. 14 % og 16 % hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Dette forventes ikke at medføre lavere effekt. Bempedoinsyre er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C).

Ezetimib

Efter en enkeltdosis på 10 mg ezetimib sås en stigning i gennemsnitligt AUC for total ezetimib på ca. 1,7 gange hos patienter let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) sammenholdt med raske forsøgspersoner. I et 14-dages flerdosisstudie (10 mg dagligt) hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) sås en stigning i gennemsnitligt AUC for total ezetimib på ca. 4 gange på dag 1 og dag 14 sammenholdt med raske forsøgspersoner.

Andre særlige populationer

Bempedoinsyre

Af de 3 621 patienter, der fik bempedoinsyre i de placebokontrollerede studier, var 2 098 (58 %) over 65 år. Der sås ingen generelle forskelle i sikkerhed og virkning mellem disse patienter og yngre patienter.

Alder, køn eller etnisk oprindelse havde ingen indvirkning på bempedoinsyres farmakokinetik. Legemsvægt var en statistisk signifikant kovariat. Den laveste kvartil af legemsvægt (< 73 kg) var forbundet med en ca. 30 % større eksponering. Den øgede eksponering var ikke klinisk signifikant, og dosisjustering baseret på vægt anbefales ikke.

Ezetimib

Geriatriske patienter

I et flerdosisstudie af ezetimib 10 mg administreret én gang dagligt i 10 dage var plasmakoncentrationerne af total ezetimib ca. 2 gange højere hos ældre forsøgspersoner (≥ 65 år) end hos yngre forsøgspersoner. Reduktionen af LDL-kolesterol og sikkerhedsprofilen er sammenlignelig hos ældre og yngre forsøgspersoner, der behandles med ezetimib.

Køn

Plasmakoncentrationerne af total ezetimib er lidt højere (ca. 20 %) hos kvinder end hos mænd. Reduktionen af LDL-kolesterol og sikkerhedsprofilen er sammenlignelig hos mænd og kvinder, der behandles med ezetimib.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Nustendi

Samtidig administration af bempedoinsyre og doser af ezetimib hos rotter ved en total systemisk eksponering > 50 gange den humane kliniske eksponering ændrede ikke den toksikologiske profil for hverken bempedoinsyre eller ezetimib. Bempedoinsyre i kombination med ezetimib ændrede ikke effekten på den embryoføtale udviklingsprofil for hverken bempedoinsyre eller ezetimib.

Bempedoinsyre

I standardstudierne af genotoksicitet er der ikke identificeret mutagent eller klastogent potentiale ved bempedoinsyre. I studier af livslang karcinogenicitet hos gnavere øgede bempedoinsyre forekomsten af hepatocellulære tumorer og follikulære tumorer i skjoldbruskkirtlen hos hanrotter og hepatocellulære tumorer hos hanmus. Da der er tale om almindeligt forekommende tumorer observeret i livstidsbioanalyser hos gnavere, og da mekanismen for tumorgenese er sekundær til en gnaverspecifik peroxisomproliferatoraktiveret receptor (PPAR) alfa-aktivering, vurderes disse tumorer ikke at svare til en risiko hos mennesker.

Øget levervægt og hepatocellulær hypertrofi blev kun observeret hos rotter ved ≥ 30 mg/kg/dag eller 4 gange eksponeringen hos mennesker ved 180 mg, og dette fortog sig delvist efter 1 måneds restitution. Reversible, ikke-signifikante ændringer i laboratorieparametre, der var indikative for denne hepatiske effekt, et fald i røde blodlegemer og koagulationsparametre og en stigning i karbamid og kreatinin blev observeret hos både rotter og aber ved tolererede doser. Niveaulet uden observerede negative effekter (NOAEL) for uønsket respons i de kroniske studier var 10 mg/kg/dag og 60 mg/kg/dag ved eksponeringer under og 15 gange den humane eksponering ved 180 mg hos hhv. rotter og aber.

Bempedoinsyre var ikke teratogent eller toksisk for embryoner eller fostre hos drægtige kaniner ved doser på op til 80 mg/kg/dag eller 12 gange den systemiske eksponering hos mennesker ved 180 mg. Drægtige rotter, der fik bempedoinsyre i en dosis på 10, 30 og 60 mg/kg/dag under organogenesen, havde nedsat antal levedygtige fostre og reduceret fostervægt ved ≥ 30 mg/kg/dag eller 4 gange den

systemiske eksponering hos mennesker ved 180 mg. En øget forekomst af fund i fosterskelettet (bøjede skulderblade og ribben) blev observeret ved alle doser ved eksponeringer under den systemiske eksponering hos mennesker ved 180 mg. I et studie af præ- og postnatal udvikling hos drægtige rotter, der fik bempedoinsyre i en dosis på 5, 10, 20 og 30 mg/kg/dag i drægtigheds- og dieperioden, sås maternelle bivirkninger ved en dosis på ≥ 20 mg/kg/dag, nedsat antal levende unger samt nedsat overlevelse, vækst, indlæringssevne og hukommelse hos ungerne ved ≥ 10 mg/kg/dag, med maternelle eksponeringer på 10 mg/kg/dag, dvs. under eksponeringen hos mennesker ved 180 mg.

Administration af bempedoinsyre til han- og hunrotter inden parring og frem til drægtighedsdag 7 hos hunrotter medførte ændringer i østrogencyklus, nedsat antal gule legemer og implantationer ved ≥ 30 mg/kg/dag. Der sås ingen effekt på hverken hanners eller hunners fertilitet eller hanners spermparametre ved 60 mg/kg/dag (hhv. 4 og 9 gange den systemiske eksponering hos mennesker ved 180 mg).

Ezetimib

I dyreforsøg til undersøgelse af kronisk toksicitet ved ezetimib blev der ikke identificeret nogen målorganer for toksisk effekt. Hos hunde, der fik fire ugers behandling med ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/dag), steg kolesterolkoncentrationen i den cystiske galde med en faktor 2,5-3,5. I et 1-årigt studie hos hunde, der fik doser på op til 300 mg/kg/dag, blev der imidlertid ikke observeret øget forekomst af cholelithiasis eller andre virkninger i lever og galdeveje. Disse datas betydning for mennesker kendes ikke. En risiko for galdesten ved terapeutisk anvendelse af ezetimib kan ikke udelukkes.

I studier af samtidig administration af ezetimib og statiner var de observerede toksiske virkninger hovedsagelig dem, som typisk er forbundet med statiner. Nogle af de toksiske virkninger var mere udtalte end dem, der er observeret under behandling med statiner alene. Dette tilskrives de farmakokinetiske og farmakodynamiske interaktioner ved samtidig administration. Myopatiser sås kun hos rotter efter eksponering for doser, der var flere gange højere end den terapeutiske dosis hos mennesker (ca. 20 gange AUC for statiner og 500-2 000 gange AUC for de aktive metabolitter).

I en serie af *in vivo*- og *in vitro*-analyser udviste ezetimib administreret alene eller samtidig med statiner ikke noget genotoksisk potentiale. Test af ezetimibs langsigtede karcinogenicitet udviste negative resultater.

Ezetimib havde ingen indvirkning på fertiliteten hos han- og hunrotter, var ikke teratogent hos rotter eller kaniner og havde ingen indvirkning på den præ- eller postnatale udvikling. Ezetimib passerede placentabarrieren hos drægtige rotter og kaniner, der fik multiple doser på 1 000 mg/kg/dag. Samtidig administration af ezetimib og statiner var ikke teratogent hos rotter. Hos drægtige kaniner er der observeret et lille antal knogledeformiteter (sammenvoksede thorax- og halehvirvler, nedsat antal halehvirvler). Samtidig administration af ezetimib og lovastatin havde embryoletal virkning.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Natriumstivelsesglycolat (type A)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Magnesiumstearat (E470b)
Vandfri kolloid silica (E551)
Natriumlaurylsulfat (E487)
Povidon (K30) (E1201)

Filmovertræk

Delvist hydrolyseret polyvinylalkohol (E1203)
Talcum (E553b)
Titandioxid (E171)
Indigocarmin-aluminiumlak (E132)
Glycerolmonocaprylocaprat
Natriumlaurylsulfat (E487)
Brilliant blue FCF-aluminiumlak (E133)

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Polyvinylchlorid (PVC)/PCTFE/aluminium-blister.
Pakningsstørrelser på 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 eller 100 filmovertrukne tabletter.
Polyvinylchlorid (PVC)/PCTFE/aluminium perforeret enkeltdosisblister.
Pakningsstørrelser på 10 x 1, 50 x 1 eller 100x1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1424/001 - 011

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. marts 2020
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nustendi 180 mg/10 mg filmoovertrukne tabletter
bempedoinsyre / ezetimib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 180 mg bempedoinsyre og 10 mg ezetimib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmoovertrukne tabletter
10 filmoovertrukne tabletter
14 filmoovertrukne tabletter
28 filmoovertrukne tabletter
30 filmoovertrukne tabletter
84 filmoovertrukne tabletter
90 filmoovertrukne tabletter
98 filmoovertrukne tabletter
100 filmoovertrukne tabletter
10 x 1 filmoovertrukket tablet
50 x 1 filmoovertrukket tablet
100 x 1 filmoovertrukket tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München,
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1424/001 10 filmovertukne tabletter
EU/1/20/1424/007 14 filmovertukne tabletter
EU/1/20/1424/002 28 filmovertukne tabletter
EU/1/20/1424/003 30 filmovertukne tabletter
EU/1/20/1424/008 84 filmovertukne tabletter
EU/1/20/1424/004 90 filmovertukne tabletter
EU/1/20/1424/005 98 filmovertukne tabletter
EU/1/20/1424/006 100 filmovertukne tabletter
EU/1/20/1424/009 10 x 1 filmovertukket tablet
EU/1/20/1424/010 50 x 1 filmovertukket tablet
EU/1/20/1424/011 100 x 1 filmovertukket tablet

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Nustendi 180 mg/10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nustendi 180 mg/10 mg filmoovertrukne tabletter
bempedoinsyre / ezetimib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Daiichi-Sankyo (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Nustendi 180 mg/10 mg filmoovertrukne tabletter bempedoinsyre / ezetimib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Nustendi
3. Sådan skal du tage Nustendi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Nustendi, og hvordan virker det?

Nustendi er et lægemiddel, der sænker niveauet af det såkaldte "dårlige" kolesterol (LDL-kolesterol), der er en type fedt i blodet. Nustendi kan også hjælpe med at reducere risikoen for hjerte-kar-sygdom ved at sænke niveauerne af dårligt kolesterol.

Nustendi indeholder to aktive stoffer, der reducerer kolesteroleret på to måder:

- Bempedoinsyre sænker produktionen af kolesterol i leveren og øger fjernelsen af LDL-kolesterol fra blodet.
- Ezetimib virker i tarmen ved at reducere den mængde kolesterol, der optages fra maden.

Hvad anvendes Nustendi til?

- Voksne med primær hyperkolesterolæmi eller blandet dyslipidæmi, som er sygdomme, der forårsager et højt kolesterolniveau i blodet. Nustendi gives i tillæg til kolesterolsænkende diæt.
- Voksne med høje niveauer af kolesterol i blodet, som allerede har hjerte-kar-sygdom eller har andre tilstande, der gør, at de har en forhøjet risiko for hjerte-kar-sygdom.

Nustendi gives:

- hvis du har brugt et statin (f.eks. simvastatin, et almindeligt anvendt lægemiddel til behandling af forhøjet kolesterol) sammen med ezetimib, uden at det har sænket dit LDL-kolesterol tilstrækkeligt
- hvis du har brugt ezetimib, uden at det har sænket dit LDL-kolesterol tilstrækkeligt
- i stedet for bempedoinsyre og ezetimib, hvis du har taget disse lægemidler som separate tabletter.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Nustendi

Tag ikke Nustendi:

- hvis du er allergisk over for bempedoinsyre, ezetimib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Nustendi (angivet i punkt 6)
- hvis du er gravid
- hvis du ammer
- hvis du tager over 40 mg simvastatin dagligt (et andet kolesterolsænkende lægemiddel)
- sammen med et statin, hvis du aktuelt har leverproblemer
- Nustendi indeholder ezetimib. Hvis Nustendi gives sammen med et statin, bør du også læse de oplysninger om ezetimib, der står i indlægssedlen for det pågældende statin.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Nustendi:

- hvis du tidligere har haft urinsyregigt
- hvis du har alvorlige nyreproblemer
- hvis du har moderate eller alvorlige leverproblemer. Nustendi anbefales ikke i disse tilfælde.

Lægen bør tage en blodprøve, før du begynder at tage Nustendi sammen med et statin (kolesterolsænkende middel), for at se, hvor godt din lever fungerer.

Hvis du tager statiner, skal du straks tale med din læge, hvis du oplever uventet smerte, ømhed eller svaghed i musklerne (se ”Brug af andre lægemidler sammen med Nustendi”).

Hvis du planlægger at blive gravid, skal du først tale med din læge. Din læge vil fortælle dig, hvordan du stopper med at tage Nustendi, før du stopper med at bruge nogen form for prævention.

Børn og unge

Nustendi må ikke gives til børn og unge under 18 år. Anvendelse af Nustendi er ikke undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Nustendi

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Fortæl det især til lægen, hvis du tager lægemidler, der indeholder nogen af følgende aktive stoffer:

- atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin eller simvastatin (såkaldte statiner, der sænker kolesterolniveauet).
Risikoen for muskelsygdom kan øges ved samtidig anvendelse af et statin og Nustendi. Sig det til lægen med det samme, hvis du oplever uventet smerte, ømhed eller svaghed i musklerne
- bosentan (til behandling af forhøjet blodtryk i lungearterierne)
- fimasartan (til behandling af forhøjet blodtryk og hjertesvigt)
- asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir eller voxilaprevir (til behandling af hepatitis C)
- fenofibrat eller gemfibrozil (sænker også kolesterolniveauet).
Der foreligger ingen oplysninger om effekten af samtidig anvendelse af Nustendi og fibrater (kolesterolsænkende midler)
- ciclosporin (anvendes ofte hos organtransplanterede patienter)
- cholestyramin (sænker også kolesterolniveauet), da det påvirker ezetimibs virkemåde
- lægemidler til forebyggelse af blodpropper, f.eks. warfarin, acenocoumarol, fluindion og phenprocoumon.

Graviditet og amning

Du må ikke tage dette lægemiddel, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, da det muligvis kan være skadeligt for det ufødte barn. Hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel, skal du straks kontakte lægen og holde op med at tage Nustendi.

- **Graviditet**

Inden du påbegynder behandling, skal du bekræfte, at du ikke er gravid, og at du bruger sikker prævention som anvist af lægen. Hvis du bruger p-piller og oplever diarré eller opkastning, der varer mere end 2 dage, skal du bruge en anden præventionsmetode (f.eks. kondom eller pessari) i 7 dage, efter at symptomerne har fortaget sig.

Hvis du efter at være startet på Nustendi beslutter, at du ønsker at blive gravid, skal du sige det til lægen, da din behandling så skal ændres.

- **Amning**

Du må ikke tage Nustendi, hvis du ammer, da det er ukendt, om Nustendi udskilles i modermælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nustendi påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Nogle kan imidlertid opleve svimmelhed, når de tager Nustendi. Undlad at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du vurderer, at din reaktionsevne er nedsat.

Nustendi indeholder lactose og natrium

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Nustendi

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er én tablet én gang dagligt.

Hvis du tager colestyramin, skal du enten tage Nustendi mindst 2 timer inden eller mindst 4 timer efter, at du har taget colestyramin.

Tabletten skal synkes hel og kan tages med eller uden mad.

Hvis du har taget for meget Nustendi

Kontakt straks lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du har glemt at tage Nustendi

Hvis du opdager:

- sent på dagen, at du har glemt en dosis, skal du tage den glemte dosis og tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt næste dag.

- at du har glemt din dosis dagen før, skal du springe den over og tage din næste tablet på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Nustendi

Du må ikke holde op med at tage Nustendi uden lægens godkendelse, da dit kolesterol kan stige igen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt lægen med det samme, hvis du oplever en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger (hyppighed ikke kendt):

- muskelsmerter, muskelømhed eller muskelsvaghed (myopati/rhabdomyolyse)
- gulfarvning af hud og øjne, mavesmerter, mørk urin, hævede ankler, nedsat appetit og træthed (kan være tegn på leverproblemer (hepatitis))
- allergiske reaktioner, herunder udslæt og nældefeber, hævet rødt udslæt, indimellem med skydeskiveformede læsioner (overfølsomhed/erythema multiforme)
- vejrtrækningsbesvær eller hævelser i ansigtet, læberne, svælget eller tungen (anafylaksi/angioødem)
- galdesten eller galdeblærebetændelse (kolelitis/kolecystitis), som kan give mavesmerter, kvalme og opkastning, betændelse i bugspytkirtlen (giver ofte kraftige mavesmerter (pancreatitis))
- nedsat antal blodplader (trombocytopeni – kan give blå mærker/blødning)

Andre bivirkninger kan optræde med følgende hyppigheder:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi)
- nedsat hæmoglobin (et protein i de røde blodlegemer, der transporterer ilt)
- øget urinsyre i blodet
- høje niveauer af urinsyre i blodet, som giver hævede led og ledsmerter (urinsyregigt)
- nedsat appetit
- svimmelhed, hovedpine
- forhøjet blodtryk
- hoste
- forstoppelse, diarré, mavesmerter
- kvalme
- mundtørhed
- oppustet mave, luft i maven, betændelse i maveslimhinden (gastritis)
- unormale levertal i blodprøver
- muskelspasmer, muskelsmerter, smerter i skuldre, arme eller ben, rygsmerter
- forhøjet kreatinkinase i blodprøver (laboratorietest for muskelskade)
- muskelsvaghed, ledsmerter (artralgi)
- forhøjet kreatinin og karbamid i blodet (laboratorietest for nyrefunktion)
- usædvanlig træthed (udmattelse) eller svaghed (asteni)
- nedsat glomerulær filtrationshastighed (et mål for nyrefunktionen)

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- hedeure
- smerter i øvre maveregion, halsbrand, fordøjelsesbesvær
- kløe

- hævede ben eller hænder
- nakkesmerter, brystsmerte, smerter
- vægttab
- muskelsvaghed

Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- prikkende fornemmelse
- depression
- åndenød

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Nustendi indeholder:

- Aktive stoffer: bempedoinsyre og ezetimib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 180 mg bempedoinsyre og 10 mg ezetimib.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - lactosemonohydrat (se til sidst i punkt 2 under "Nustendi indeholder lactose og natrium")
 - mikrokrySTALLINSK cellulose (E460)
 - natriumstivelsesglycolat (type A) (se til sidst i punkt 2 under "Nustendi indeholder lactose og natrium")
 - hydroxypropylcellulose (E463)
 - magnesiumstearat (E470b)
 - vandfri kolloid silica (E551)
 - natriumlaurylsulfat (E487) (se til sidst i punkt 2 under "Nustendi indeholder lactose og natrium")
 - povidon (K30) (E1201)
 - delvist hydrolyseret polyvinylalkohol (E1203), talkum (E553b), titandioxid (E171), indigocarmin-aluminiumlak (E132), glycerolmonocaprylocaprat, brilliant blue FCF-aluminiumlak (E133)

Udseende og pakningsstørrelser

Filmovertrukne tabletter, der er blå, ovale og præget med "818" på den ene side og "ESP" på den anden side. Tablettørrelse: 15 mm × 7 mm × 5 mm.

Nustendi fås i plast/aluminium-blisterkort i æsker med 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 eller 100 filmovertrukne tabletter eller enkelt-dosisblisters i æsker med 10 x 1, 50 x 1 eller 100 x 1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i Danmark.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Tyskland

Fremstiller

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

България

Zentiva, k.s.
Тел.: + 359 24417136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Κύπρος

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

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.