

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nustendi 180 mg / 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 180 mg bempeedhapet ja 10 mg esetimiibi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks 180 mg / 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 71,6 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Sinine ovaalne õhukese polümeerikattega tablett mõõtmetega ligikaudu 15,00 mm × 7,00 mm × 5,00 mm, mille ühel küljel on pimetrukk „818“ ja teisel „ESP“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Nustendi on näidustatud primaarse hüperkolesteroleemia (heterosügootne perekondlik ja mitteperekondlik) või segatüüpi düslipideemiaga täiskasvanutele lisaks dieedile:

- koos statiiniga patsientidel, kes ei saavuta LDL-C sihtsisaldust esetimiibile lisatud statiini maksimaalse talutava annusega (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4),
- ainuravimina patsientidel, kes ei talu statiine või kellele statiinid on vastunäidustatud ja kes ei saavuta LDL-C sihtsisaldust ainult esetimiibiga,
- patsientidel, keda juba ravitakse bempeedhappe ja esetimiibiga eraldi tablettidena koos statiiniga või ilma.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Nustendi soovitatav annus on üks 180 mg / 10 mg õhukese polümeerikattega tablett üks kord ööpäevas.

Manustamine koos sapphapete sekvestrantidega

Nustendi manustamine peab toimuma vähemalt 2 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast sapphapete sekvestrandi manustamist.

Samaaegne ravi simvastatiiniga

Nustendi samaaegsel manustamisel simvastatiiniga peab simvastatiini annus piirnema 20 mg-ga ööpäevas (või 40 mg-ga ööpäevas patsientidel, kellel on raske hüperkolesteroleemia ja suur

kardiovaskulaarsete tüsistuste risk, kes ei ole saavutanud ravieesmärke väiksemate annustega ja kui eeldatakse, et kasu ületab võimalikke riske) (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega (määratletud kui hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) patsientide kohta on andmed piiratud ja dialüüsravil lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole bemepeedhapet uuritud. Neil patsientidel võib Nustendi manustamisel olla vajalik täiendav jälgimine kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh A) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Ravi Nustendiga ei ole soovitatav mõõduka (Child-Pugh B) või raske (Child-Pugh C) maksakahjustusega patsientidel esetimiibi suurenenud ekspositsiooni teadmata toimete tõttu (vt lõik 4.4).

Lapsed

Nustendi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Õhukese polümeerikattega tablett võetakse suu kaudu koos toiduga või ilma. Tablett tuleb tervelt alla neelata.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Rasedus (vt lõik 4.6).
- Imetamine (vt lõik 4.6).
- Samaaegne kasutamine koos simvastatiiniga annuses > 40 mg ööpäevas (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).
- Nustendi manustamine koos statiiniga on vastunäidustatud aktiivse maksahaigusega või seletamatu püsiva seerumi transaminaaside sisalduse suurenemisega patsientidel.
- Nustendi manustamisel koos statiiniga vaadake konkreetse statiini ravimi omaduste kokkuvõtet.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Müoopaatia võimalik risk statiinide samaaegsel kasutamisel

Bemepeedhape suurendab statiinide plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5). Statiinid põhjustavad mõnikord müoopaatiat. Harvadel juhtudel võib müoopaatia võtta rabdomüolüüsi vormi koos müoglobiinuuriast tingitud ägeda neerupuudulikkusega või ilma ja põhjustada surma. Esetimiibiga seoses on turustamisjärgsel on teatatud väga harvade müoopaatia ja rabdomüolüüsi juhtudest. Enamik patsientidest, kellel tekkis rabdomüolüüs, võtsid statiini samal ajal esetimiibiga.

Patsiente, kes saavad statiini kõrval lisaravina Nustendit, tuleb jälgida statiinide suurte annustega seostatavate kõrvaltoimete suhtes. Kõiki patsiente, kes saavad lisaks statiinile Nustendit, tuleb teavitada müoopaatia riski võimalikust suurenemisest ja neid tuleb ärgitada kohe teatama seletamatust lihasevalust, -hellusest või -nõrkusest. Kui patsient saab ravi Nustendi ja statiiniga, tuleb selliste sümptomite esinemisel kaaluda sama statiini väiksemat maksimaalset annust või alternatiivset statiini või Nustendiga ravimise katkestamist ja alternatiivse lipiide vähendava ravi alustamist koos lipiidisisalduse ja kõrvaltoimete hoolika jälgimisega. Kui müoopaatia on kinnitatud kreatiinfosfokinaasi

(CPK) sisaldusega > 10 korda üle normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN), tuleb kohe katkestada ravi Nustendi ja mis tahes statiiniga, mida patsient samal ajal võtab.

Müosiidist CPK sisaldusega > 10 × ULN on harva teatatud bempeedhappe ja 40 mg simvastatiini kasutamisel. Simvastatiini annuseid > 40 mg ei tohi kasutada koos Nustendiga (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Suurenenud kusi happesisaldus seerumis

Bempeedhappe võib suurendada seerumi kusi happesisaldust renaalse tubulaarse OAT2 inhibeerimise tõttu ning võib põhjustada või süvendada hüperurikeemiat ja soodustada podagrat patsientidel, kellel on anamneesis podagra või on vastav soodumus (vt lõik 4.8). Hüperurikeemia tekkimisel koos podagra sümptomitega tuleb ravi Nustendiga katkestada.

Maksaensüümide sisalduse suurenemine

Kliinilistes uuringutes on bempeedhappe kasutamisel teatatud maksaensüümidealaniini aminotransferaasi (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) sisalduse suurenemisest > 3× ULN. Need suurenemised on olnud asümptomaatilised ega olnud seotud bilirubiinisalduse suurenemisega ≥ 2× ULN või kolestaasiga ning on taastunud algväärtuseni ravi jätkamisel või pärast ravi katkestamist. Kontrollitud samaaegse manustamise uuringutes patsientidel, kes said esetimiibi koos statiiniga, on täheldatud järgnevat transaminaaside sisalduse suurenemist (≥ 3× ULN). Ravi alustamisel tuleb teha maksatalitluse uuringud. Ravi Nustendiga tuleb katkestada, kui transaminaaside sisalduse suurenemine > 3× ULN püsib (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega (määratletud kui eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) patsientidel on kogemus bempeedhappega piiratud ja dialüüsravil lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole bempeedhapet uuritud (vt lõik 5.2). Neil patsientidel võib Nustendi manustamisel olla vajalik lisajälgimine kõrvaltoimete suhtes.

Maksakahjustus

Mõõduka kuni raske maksakahjustusega (Child-Pugh B ja C) patsientidel ei ole Nustendi kasutamine soovitatav esetimiibi suurenenud ekspositsiooni teadmata toimete tõttu (vt lõik 5.2).

Fibraadid

Koos fibraatidega manustatud esetimiibi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud. Kolelitiaasi kahtluse korral on Nustendit ja fenofibraati saaval patsiendil näidustatud sapipõie uuringud ning ravi tuleb katkestada (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini saavatel patsientidel tuleb Nustendiga ravi alustamisel olla ettevaatlik. Nustendit ja tsüklosporiini saavatel patsientidel tuleb jälgida tsüklosporiini kontsentratsioone (vt lõik 4.5).

Antikoagulandid

Nustendi lisamisel varfariinile, muudele kumariini tüüpi antikoagulantidele või fluindioonile tuleb asjakohaselt jälgida rahvusvahelise normaliseeritud suhte (*International Normalised Ratio*, INR) väärtust (vt lõik 4.5).

Kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui patsiendid soovivad rasestuda, tuleb neid nõustada Nustendi võtmise lõpetada enne rasestumisvastaste vahendite kasutamisest loobumist.

Abiained

Nustendi sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 180 mg / 10 mg õhukese polümeerikattega tableti (ööpäevase annuse) kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nustendiga ei ole läbi viidud spetsiifilisi farmakokineetilisi ravimite koostoimete uuringuid. Koostoimed teiste ravimitega, mida on täheldatud bempeedhappe või esetimiibi uuringutes, osutavad kõrvaltoimetele, mis võivad Nustendiga esineda.

Muude ravimite mõju Nustendi üksikkomponentidele

Fibraadid

Fenofibraadi või gemfibrosiili samaaegne manustamine suurendas mõõdukalt esetimiibi üldkontsentratsioone (vastavalt ligikaudu 1,5 ja 1,7 korda). Fenofibraat võib suurendada kolesterooli eritumist sappi, põhjustades kolelitiaasi. Koerte prekliinilises uuringus suurendas esetimiib kolesteroolisisaldust sapipõie sapis (vt lõik 5.3). Nustendi terapeutilise kasutamise seotud litogeenset riski ei saa välistada.

Nustendit ja fenofibraati saaval patsiendil on kolelitiaasi kahtluse korral näidustatud sapipõie uuringud ning tuleb kaaluda alternatiivset lipiidisisaldust vähendavat ravi (vt lõik 4.4).

Tsüklosporiin

Neerusiirdamise uuringus kaheksa patsiendiga, kellel oli tsüklosporiini stabiilse annusega kreatiniini kliirens > 50 ml/min, põhjustas esetimiibi 10 mg üksikannus kogu esetimiibi kõveraalse pindala (AUC) 3,4-kordse (vahemik: 2,3...7,9 korda) suurenemise võrreldes teise uuringu terve kontrollpopulatsiooniga, kes said ainult esetimiibi (n = 17). Teises uuringus esines neerusiirdamise läbinud raske neerukahjustusega patsiendil, kes sai tsüklosporiini ja mitut muud ravimit, 12 korda suurem kogu esetimiibi ekspositsioon võrreldes ainult esetimiibi saanud kontrollrühmaga. Kaheperioodilises ristuuris 12 tervel isikul põhjustas kaheksa päeva jooksul igapäevane 20 mg esetimiibi manustamine koos 100 mg tsüklosporiini üksikannusega seitsmendal päeval keskmiselt 15% tsüklosporiini AUC suurenemise (vahemik: 10% vähenemine kuni 51% suurenemine) võrreldes ainult tsüklosporiini 100 mg üksikannusega. Seni ei ole korraldatud kontrollitud uuringut, mis uuriks samaaegselt manustatud esetimiibi toimet tsüklosporiini ekspositsioonile neerusiirdamise patsientidel. Tsüklosporiini saavatel patsientidel tuleb Nustendiga ravi alustamisel olla ettevaatlik. Nustendit ja tsüklosporiini saavatel patsientidel tuleb jälgida tsüklosporiini kontsentratsiooni (vt lõik 4.4).

Kolestüramiin

Samaaegne kolestüramiini manustamine vähendas kogu esetimiibi (esetimiib plus esetimiibglükuronid) keskmist AUC-d ligikaudu 55%. See koostoime võib nõrgendada väikese tihedusega lipoproteiini kolesterooli (LDL-C) pikaajalist vähenemist kolestüramiinile Nustendi lisamisel (vt lõik 4.2).

Transporteri vahendatud ravimite koostoimed

In vitro ravimite koostoimete uuringud viitavad, et bempeedhape, selle aktiivne metaboliit ja glükuroniidvorm ei ole tavaliselt iseloomustatavate ravimitransporterite substraadid, v.a bempeedhappe glükuroniid, mis on OAT3 substraat.

Probenetsiid

Uuriti glükuroniidide konjugatsiooni inhibiitorit probenetsiidi, et hinnata selliste inhibiitorite võimalikku mõju bempeedhappe farmakokineetikale. 180 mg bempeedhappe manustamine koos tasakaalutingimustes probenetsiidiga põhjustas bempeedhappe AUC 1,7-kordse suurenemise ja bempeedhappe aktiivse metaboliidi (ESP15228) AUC 1,9-kordse suurenemise. Need suurenemised ei ole kliiniliselt olulised ega mõjuta annustamissoovitusi.

Nustendi üksikomponentide mõju muudele ravimitele

Statiinid

Kliinilistes uuringutes hinnati 180 mg bempeedhappe ja 40 mg simvastatiini, 80 mg atorvastatiini, 80 mg pravastatiini ja 40 mg rosuvastatiini farmakokineetilisi koostoimeid. Simvastatiini 40 mg üksikannuse manustamine koos tasakaalutingimustes 180 mg bempeedhappesega põhjustas simvastatiinhappe ekspositsiooni kahekordse suurenemise. Atorvastatiini, pravastatiini ja rosuvastatiini (manustatud üksikannustena) ja/või nende peamiste metaboliitide AUC 1,4-kordset kuni 1,5-kordset suurenemist täheldati manustamisel koos 180 mg bempeedhappesega. Olulisemaid suurenemisi täheldati, kui neid statiine manustati koos supratherapeutilise bempeedhappe annusega 240 mg (vt lõik 4.4).

Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud esetimiibi manustamisel koos atorvastatiini, simvastatiini, pravastatiini, lovastatiini, fluvastatiini või rosuvastatiiniga.

Transporteri vahendatud ravimite koostoimed

Kliiniliselt asjakohastes kontsentratsioonides inhibeerivad bempeedhape ja selle glükuroniid nõrgalt OATP1B1 ja OATP1B3. Nustendi manustamine koos ravimitega, mis on OATP1B1 või OATP1B3 substraadid (st bosentaan, fimasartaan, asunapreviir, glekapreviir, grasopreviir, voksilapreviir ja statiinid, nagu atorvastatiin, pravastatiin, fluvastatiin, pitavastatiin, rosuvastatiin ja simvastatiin [vt lõik 4.4]), võivad põhjustada nende ravimite suurenenud plasmakontsentratsioone.

Bempeedhape inhibeerib OAT2 *in vitro*, mis võib olla mehhanism, mis põhjustab seerumi kreatiniini ja kusihappe vähest suurenemist (vt lõik 4.8). OAT2 inhibeerimine bempeedhappe poolt võib samuti potentsiaalselt suurendada OAT2 substraatideks olevate ravimite plasmakontsentratsioone. Kliiniliselt asjakohastes kontsentratsioonides inhibeerib bempeedhape samuti nõrgalt OAT3.

Antikoagulandid

12 terve täiskasvanud mehega tehtud uuringus ei mõjutanud esetimiibi samaaegne manustamine (10 mg üks kord ööpäevas) oluliselt varfariini biosaadavust ja protrombiini aega. Siiski on olnud turustamisjärgseid teateid INR-i suurenemisest patsientidel, kellele lisati esetimiibi varfariinile või fluindioonile.

Nustendi lisamisel varfariinile, muudele kumariinantikoagulantidele või fluindioonile tuleb sobivalt jälgida INR-i (vt lõik 4.4).

Muud uuritud koostoimed

Bempeedhape ei mõjutanud suukaudse kontratseptiivi noretindrooni/etüüülöstradioli farmakokineetikat. Koostoimete kliinilistes uuringutes ei mõjutanud esetimiib suukaudsete kontratseptiivide etüüülöstradioli ja levonorgestreeli farmakokineetikat. Bempeedhape ei mõjutanud metformiini farmakokineetikat ega farmakodünaamikat.

Koostoimete kliinilistes uuringutes ei mõjutanud esetimiib koosmanustamisel dapsooni, dekstrometorfaani, digoksiini, glipisiidi, tolbutamiidi või midasolaami farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Nustendi on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Nustendi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud. Bempeedhappe loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Et bempeedhappe vähendab kolesterooli sünteesi ja tõenäoliselt muude kolesterooli derivaatide sünteesi, mis on vajalikud loote normaalseks arenguks, võib Nustendi põhjustada rasedatele manustamisel loote kahjustusi. Ravi Nustendiga tuleb katkestada enne rasestumist või kohe raseduse tuvastamisel (vt lõik 4.3).

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas bempeedhappe/metaboliidid või esetimiib/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Raskete kõrvaltoimete võimaluse tõttu ei tohi Nustendit võtvad naised last imetada. Nustendi on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Andmed Nustendi toime kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Loomkatsete alusel ei mõjuta Nustendi reproduktsiooni või fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nustendi mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autot juhtides või masinaid käsitsedes tuleb arvestada, et bempeedhappega ja esetimiibiga on teatatud peeringlusest (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on hüperurikeemia (4,7%) ja kõhukinnisus (4,7%).

Ühendatud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes bempeedhappega katkestas suurem arv bempeedhapet saanud patsiente kui platseebopatsiente ravi lihasspasmide (0,7% vs. 0,3%), kõhulahtisuse (0,5% vs. < 0,1%), jäsemevalu (0,4% vs. 0) ja iivelduse (0,3% vs. 0,2%) tõttu, kuigi erinevused bempeedhappe ja platseebo vahel ei olnud olulised.

Kõrvaltoimete tabel

Nustendiga teatatud kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klassi ja sageduse alusel tabelis 1. Samuti on esitatud kõik täiendavad kõrvaltoimed, millest on teatatud bempeedhappe või esetimiibiga, et saada laiem Nustendi kõrvaltoimete profiil.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal).

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sageduskategooriad
Nustendi kõrvaltoimed		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia Hemoglobiini vähenemine	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperurikeemia ^a	Sage
	Söögiisu vähenemine	Sage
Närvisüsteemi häired	Pearinglus Peavalu	Sage
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	Sage
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus Kõhulahtisus Kõhuvalu Iiveldus Suukuivus Kõhupuhitus Gastriit	Sage
Maksa ja sapiteede häired	Maksatalitluse testide väärtuste suurenemine ^b	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu Lihasespasmid Müalgia Jäsemevalu Artralgia	Sage
Neerude ja kuseteede häired	Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Kurnatus Asteenia	Sage
Täiendavad kõrvaltoimed bemepeedhappega		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Podagra	Sage
Maksa ja sapiteede häired	Aspartaataminotransferaasi sisalduse suurenemine	Sage
	Alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine	Aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired	Ureasisalduse suurenemine veres Glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine	Aeg-ajalt
Täiendavad kõrvaltoimed esetiimiga		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus, sealhulgas lööve, urtikaaria, anafülaksia ja angioödem	Teadmata
Psühhiaatrilised häired	Depressioon	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Paresteesia ^c	Teadmata
Vaskulaarsed häired	Kuumahood	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Teadmata

Seedetrakti häired	Düspepsia Gastroösofageaalne reflukshaigus	Aeg-ajalt
	Pankreatiit	Teadmata
Maksa ja sapiteede häired	Aspartaataminotransferaasi sisalduse suurenemine Alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine Gammaglutamüültransferaasi sisalduse suurenemine	Aeg-ajalt
	Hepatiit Kolelitiias Koletsüstiit	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus ^c	Aeg-ajalt
	Multiformne erüteem	Teadmata
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine	Sage
	Kaelavalu Lihasnõrkus ^c	Aeg-ajalt
	Müopaatia/rabdomüolüüs	Teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Rinnavalu Valu Perifeersed tursed ^c	Aeg-ajalt

- Hüperurikeemia hõlmab hüperurikeemiat ja kusihappesisalduse suurenemist
- Maksatalitluse testide väärtuste suurenemine hõlmab maksatalitluse testide väärtuse suurenemist ja maksatalitluse testide väärtuste kõrvalekaldeid
- Esetimiibi kõrvaltoimed koos statiiniga manustamisel

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Suurenenud kusihappesisaldus seerumis

Nustendi suurendab seerumi kusihappesisaldust tõenäoliselt renaalse tubulaarse OAT2 inhibeerimise tõttu bempeedhappe poolt (vt lõik 4.5). Nustendiga täheldati 12. nädalal kusihappesisalduse keskmist suurenemist 0,6 mg/dl (35,7 µmol/l) võrreldes algväärtusega. Seerumi kusihappesisalduse suurenemine esines tavaliselt esimese nelja ravinädala jooksul ja algväärtus taastus pärast ravi katkestamist. Nustendiga ei teatatud podagrast. Bempeedhappe ühendatud platseebokontrolliga uuringutes teatati podagrast 1,4%-l bempeedhapet saanud patsientidest ja 0,4%-l platseebot saanud patsientidest. Mõlemas ravirühmas oli podagrast teatanud patsientidel suurema tõenäosusega anamneesis podagra ja/või olid kusihappe algväärtused suuremad kui ULN (vt lõik 4.4).

Toimed seerumi kreatiniinile ja vere jääklämmastikule

Nustendi suurendab seerumi kreatiniinisaldust ja vere jääklämmastikku. Nustendiga täheldati 12. nädalal seerumi kreatiniinisalduse keskmist suurenemist 0,02 mg/dl (1,8 µmol/l) ja jääklämmastiku keskmist suurenemist 2,7 mg/dl (1,0 mmol/l) võrreldes algväärtusega. Seerumi kreatiniinisalduse ja jääklämmastiku suurenemine esines tavaliselt esimese nelja ravinädala jooksul, stabiliseerus ja algväärtus taastus pärast ravi katkestamist.

Seerumi kreatiniinisalduse täheldatud suurenemist võib seostada OAT2-sõltuva kreatiini renaalse tubulaarse sekretsiooni inhibeerimisega bempeedhappe poolt (vt lõik 4.5); see on ravimi ja endogeense substraadi koostoime ega näi viitavat neerutalitluse halvenemisele. Seda toimet peab arvestama, tõlgendades hinnangulise kreatiini kliirensi muutusi Nustendiga ravitavatel patsientidel, eriti neil, kellel on meditsiinilised seisundid või kes saavad ravimeid, mis nõuavad hinnangulise kreatiini kliirensi jälgimist.

Maksaensüümide sisalduse suurenemine

Maksa transaminaaside (ASAT ja/või ALAT) sisalduse suurenemisest $\geq 3 \times$ ULN teatati 2,4%-l patsientidest, keda raviti Nustendiga, ja mitte ühelgi platseebot saanud patsiendil. Neljas

bempeedhappe kontrollitud kliinilises uuringus oli maksa transaminaaside sisalduse (ASAT ja/või ALAT) suurenemise ($\geq 3 \times \text{ULN}$) esinemissagedus 0,7% bempeedhappega ravitud patsientidel ja 0,3% platseeborühmas. Kontrollitud kliinilistes kombineeritud uuringutes, kus esetimiibi manustati koos statiiniga, oli maksa transaminaaside sisalduse järgneva suurenemise ($\geq 3 \times \text{ULN}$) esinemissagedus esetimiibi ja samaaegselt statiinidega ravitud patsientidel 1,3% ja ainult statiinidega ravitud patsientidel 0,4%. Transaminaaside sisalduse suurenemist bempeedhappe või esetimiibiga ei seostatud muude maksatalitluse häire nähtudega (vt lõik 4.4).

Hemoglobiini vähenemine

Bempeedhappe ühendatud platseebokontrolliga uuringutes täheldati hemoglobiini vähenemist võrreldes algväärtusega $\geq 20 \text{ g/l}$ ja $<$ normi alapiir (*lower limit of normal*, LLN) 4,6 %-l patsientidest bempeedhappe rühmas ja 1,9%-l platseeborühma patsientidest. Hemoglobiini vähenemisest üle 50 g/l ja $<$ LLN teatati ühesuguse sagedusega bempeedhappe ja platseebo rühmades (vastavalt 0,2% vs. 0,2%). Hemoglobiinisalduse vähenemine esines tavaliselt esimese nelja ravinädala jooksul ja algväärtus taastus pärast ravi katkestamist. Patsientidest, kellel oli esialgu normaalne hemoglobiini väärtus, oli 1,4%-l bempeedhappe rühmas ja 0,4%-l platseeborühmas ravi ajal hemoglobiini väärtus alla LLN-i. Aneemiast teatati 2,5%-l bempeedhappega ravitud patsientidest ja 1,6%-l platseebot saanud patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajadusel võtta toetavaid meetmeid.

Bempeedhappe

Kliinilistes uuringutes on manustatud annuseid kuni 240 mg ööpäevas (1,3 korda suurem heakskiidetud soovitatavast annusest) annust piirava toksilisuse tõenditeta. Loomkatsetes ei täheldatud kõrvaltoimeid ekspositsioonide juures, mis olid kuni 14 korda suuremad kui patsientidel, keda ravitakse bempeedhappe annusega 180 mg üks kord ööpäevas.

Esetimiib

Kliinilistes uuringutes ei põhjustanud esetimiibi manustamine annuses 50 mg ööpäevas 15 tervele osalejale kuni 14 päeva jooksul ega annuses 40 mg ööpäevas 18 primaarse hüperkolesteroleemiaga patsiendile kuni 56 päeva jooksul kõrvaltoimete sageduse suurenemist. Loomadel ei täheldatud toksilisust pärast esetimiibi suukaudseid üksikannuseid 5000 mg/kg rottidel ja hiirtel ning 3000 mg/kg koertel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: <ei ole veel omistatud>, ATC-kood: <ei ole veel omistatud>

Toimemehhanism

Nustendi sisaldab bempeedhapet ja esetimiibi, mis on teineteist täiendava toimemehhanismiga kaks LDL-C sisaldust vähendavat ühendit. Nustendi vähendab suurenenud LDL-C sisaldust, inhibeerides kahekordselt kolesterooli sünteesi maksas ja kolesterooli imendumist sooles.

Bempeedhape

Bempeedhape on adenosiintrifosfaatsitraatläüasi (*adenosine triphosphate-citrate lyase*, ACL) inhibiitor, mis vähendab LDL-C sisaldust, inhibeerides kolesterooli sünteesi maksas. ACL on ensüüm, mis asub kolesterooli biosünteesi rajas eespool 3-hüdroksü-3-metüül-glutarüül-koensüüm A (HMG-CoA) reduktaasi. Bempeedhape vajab koensüüm A (CoA) aktiveerimist ETC-1002-CoA-ks väga pika ahelaga atsüül-CoA süntetaasi 1 (ACSVL1) poolt. ACSVL1 ekspresseeritakse peamiselt maksas ja mitte skeletilihastes. ACL-i inhibeerimine ETC-1002-CoA poolt vähendab kolesterooli sünteesi maksas ja vähendab LDL-C sisaldust veres väikese tihedusega lipoproteiini retseptorite ülesregulatsiooni kaudu. Lisaks põhjustab ACL-i inhibeerimine ETC-1002-CoA poolt maksa rasvhapete biosünteesi kaasuva supressiooni.

Esetimiib

Esetimiib vähendab vere kolesteroolisisaldust, inhibeerides kolesterooli imendumist peensooles. On näidatud, et esetimiibi molekulaarne sihtmärk on sterooli transporter Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), mis osaleb kolesterooli ja fütosteroolide omastamisel sooles. Esetimiib lokaliseerub peensoole kattudel ja pärsib kolesterooli imendumist, mille tulemusena väheneb soole kolesterooli transport maksa.

Farmakodünaamilised toimed

Bempeedhappe ja esetimiibi manustamine üksi ja kombinatsioonis muude lipiidisisaldust modifitseerivate ravimitega vähendab LDL-C, mitte-suure tihedusega lipoproteiini kolesterooli (*non-HDL-C*), apolipoproteiin B (apo B) ja üldkolesterooli (ÜK) sisaldust hüperkolesteroleemia või segatüüpi düslipideemiaga patsientidel.

Et diabeediga patsientidel on ateroskleroosilise kardiovaskulaarse haiguse suurenenud risk, hõlmasid bempeedhappe kliinilised uuringud suhkurtõvega patsiente. Suhkurtõvega patsientide alarühmas täheldati platseeboga võrreldes väiksemaid HbA1c väärtusi (keskmiselt 0,2%). Ilma suhkurtõveta patsientidel ei täheldatud HbA1c erinevusi bempeedhappe ja platseebo kasutamisel ning puudusid erinevused hüperglükeemia esinemissageduses.

Südame elektrofüsioloogia

Bempeedhappega on tehtud QT uuring. Bempeedhape ei pikenda annuses 240 mg (1,3 korda suurem heakskiidetud soovitatavast annusest) QT intervalli kliiniliselt olulisel määral.

Esetimiibi või Nustendi kombinatsiooni toimet QT intervallile ei ole hinnatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

On tõendatud, et esetimiibi annus 10 mg vähendab kardiovaskulaarsete sündmuste sagedust. Bempeedhappe mõju kardiovaskulaarsele haigestumusele ja suremusele ei ole tuvastatud.

Nustendi efektiivsust hinnati uuringus 1002-053 ravitud 301 patsiendi tundlikkuse analüüsiga. See analüüs välistas kolme uuringukeskuse kõik andmed (81 patsienti) tulenevalt patsientide süstemaatilise ravisoostumuse puudumisest kõigi nelja ravimi suhtes. Uuring oli nelja rühmaga mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime paralleelrühmadega 12 nädalat kestev uuring suure kardiovaskulaarse riski ja hüperlipideemiaga patsientidel. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 2 : 2 : 2 : 1 saama Nustendit suu kaudu annuses 180 mg / 10 mg ööpäevas (n = 86), bempeedhappet 180 mg ööpäevas (n = 88), esetimiibi 10 mg ööpäevas (n = 86) või platseebot üks kord ööpäevas (n = 41) lisaks maksimaalsele talutavale statiinravile. Maksimaalne talutav statiinravi võis hõlmata muid statiini raviskeeme peale igapäevase manustamise või statiini puudumise. Patsiendid stratifitseeriti kardiovaskulaarse riski ja algse statiinravi intensiivsuse alusel. Patsiendid, kes said simvastatiini 40 mg ööpäevas või rohkem, arvati uuringust välja.

Demograafilised andmed ja algsed haiguse tunnused tasakaalustati ravirühmade vahel. Kokku oli keskmine vanus uuringu alguses 64 aastat (vahemik: 30...87 aastat), 50% olid \geq 65-aastased,

50% olid naised, 81% valgenahalised, 17% mustanahalised, 1% asiaadid ja 1% muud. Randomiseerimise ajal said 61% Nustendit saanud patsientidest, 69% bempeedhapet saanud patsientidest, 63% esetimiibi saanud patsientidest ja 66% platseebot saanud patsientidest statiinravi; 36% Nustendit saanud patsientidest, 35% bempeedhapet saanud patsientidest, 29% esetimiibi saanud patsientidest ja 41% platseebot saanud patsientidest said suure intensiivsusega statiinravi. Keskmine LDL-C uuringu alguses oli 149,7 mg/dl (3,9 mmol/l). Enamik patsientidest (94%) lõpetas uuringu.

Nustendi vähendas oluliselt LDL-C-d uuringu algusest 12. nädalani võrreldes platseeboga (-38,0%; 95% CI: -46,5%, -29,6%; $p < 0,001$). LDL-C-d vähendavaid maksimumtoimeid täheldati juba neljandal nädalal ja efektiivsus püsis kogu uuringu jooksul. Nustendi vähendas samuti oluliselt mitte-HDL-C, apo B ja TC sisaldust (vt tabel 2).

Tabel 2. Nustendi ravitoime lipiidide parameetritele suure kardiovaskulaarse riski ja hüperlipideemiaga patsientidel, kes said foonravi statiinidega (keskmine % muutus uuringu algusest 12. nädalani)

	Nustendi 180 mg / 10 mg n = 86	Bempeedhappe 180 mg n = 88	Esetimiib 10 mg n = 86	Platseebo n = 41
LDL-C, n	86	88	86	41
LS-i keskmine (SE)	-36,2 (2,6)	-17,2 (2,5)	-23,2 (2,2)	1,8 (3,5)
mitte-HDL-C, n	86	88	86	41
LS-i keskmine (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-i keskmine (SE)	-24,6 (2,4)	-11,8 (2,2)	-15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
ÜK, n	86	88	86	41
LS-i keskmine (SE)	-26,4 (1,9)	-12,1 (1,8)	-16,0 (1,6)	0,7 (2,5)

apo B = apolipoproteiin B; CI = usaldusintervall; HDL-C = suure tihedusega lipoproteiin kolesterool, LDL C = väikese tihedusega lipoproteiin kolesterool; LS = vähimruudud; ÜK = üldkolesterool.

Foonstatiin: atorvastatiin, lovastatiin, pitavastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin, simvastatiin.

Bempeedhappe manustamine esetimiibravi taustal

Uuring 1002-048 oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga 12-nädalane uuring, mis hindas bempeedhappe efektiivsust võrreldes platseeboga suurenenud LDL-C sisaldusega patsientidel, kellel oli anamneesis statiinide talumatus ja kes suutsid taluda vaid kõige väiksemat heakskiidetud statiini algannust. Uuringus osales 269 patsienti, kes randomiseeriti vahekorras 2 : 1 saama bempeedhapet (n = 181) või platseebot (n = 88) lisaks 10 mg esetimiibile ööpäevas 12 nädala jooksul.

Kokku oli keskmine vanus uuringu alguses 64 aastat (vahemik: 30...86 aastat), 55% olid ≥ 65 -aastased, 61% olid naised, 89% valgenahalised, 8% mustanahalised, 2% asiaadid ja 1% muud. Keskmine LDL-C uuringu alguses oli 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l). Randomiseerimise ajal sai 33% bempeedhapet saanud patsientidest võrreldes 28%-ga platseebot saanud patsientidest statiinravi väikseimast heakskiidetud annusest väiksemas või sellega võrdses annuses. Bempeedhappe manustamine patsientidele, kes said foonravi esetimiibiga, vähendas oluliselt LDL-C sisaldust uuringu algusest 12. nädalani võrreldes platseebo ja esetimiibiga ($p < 0,001$). Bempeedhappe manustamine koos esetimiibi foonraviga vähendas samuti oluliselt mitte-HDL-C, apo B ja ÜK sisaldust (vt tabel 3).

Tabel 3. Bempeedhappe ravitoimed võrreldes platseeboga patsientidel, kes ei talunud statiine ja said foonravi esetimiibiga (keskmise protsentuaalne muutus uuringu algusest 12. nädalani)

	Uuring 1002-048 (N = 269)	
	Bempeedhappe 180 mg + esetimiib 10 mg foonravi n = 181	Platseebo + esetimiib 10 mg foonravi n = 88
LDL-C ^a , n	175	82
LS-i keskmine	-23,5	5,0
non-HDL-C ^a , n	175	82
LS-i keskmine	-18,4	5,2
apo B ^a , n	180	86
LS-i keskmine	-14,6	4,7
ÜK ^a , n	176	82
LS-i keskmine	-15,1	2,9

apo B = apolipoproteiin B; CI = usaldusintervall; HDL-C = suure tihedusega lipoproteiin kolesterool; LDL-C = väikese tihedusega lipoproteiin kolesterool; LS = vähimruudud; ÜK = üldkolesterool.

Foonstatiin: atorvastatiin, simvastatiin, rosuvastatiin, pravastatiin, lovastatiin.

a. Protsentuaalset muutust algväärtusest analüüsiti kovariatsioonianalüüsiga (ANCOVA), kus ravi ja randomiseerimise kihid olid faktorid ning algne lipiidide parameeter oli ühismuutuja.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Nustendiga korraldatud uuringute tulemusi kõikide laste alarühmade kohta suurenenud kolesteroolisisalduse ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Nustendi

Nustendi tablettide biosaadavus oli sarnane samaaegselt manustatud eraldi tablettidega.

Bempeedhappe ja selle aktiivse metaboliidi (ESP15228) C_{max} väärtused olid ravimvormide vahel sarnased, kuid esetimiibi ja esetimiibglükuroniidi C_{max} -i väärtused olid Nustendiga vastavalt ligikaudu 13% ja 22% väiksemad võrreldes samaaegselt manustatud eraldi tablettidega. Arvestades esetimiibi ja esetimiibglükuroniidi ekspositsiooni (mõõdetuna AUC-na) sarnast üldist ulatust, ei ole 22% väiksem C_{max} tõenäoliselt kliiniliselt oluline.

Esetimiibi manustamisel koos bempeedhappega ei täheldatud kliiniliselt olulist farmakokineetilist koostoimet. Kogu esetimiibi (esetimiibi ja selle glükuroniidivormi) ja esetimiibglükuroniidi AUC ja C_{max} suurenesid vastavalt ligikaudu 1,6 ja 1,8 korda, kui esetimiibi üksikannus võeti koos tasakaalutingimustes bempeedhappega. Suurenemise põhjus on tõenäoliselt OATP1B1 inhibeerimine bempeedhappe poolt, mis põhjustab vähenenud haaret maksas ja järgnevat esetimiibglükuroniidi eritumise vähenemist. Esetimiibi AUC ja C_{max} suurenesid alla 20%.

Bempeedhappe

Farmakokineetilised andmed näitavad, et bempeedhappe imendumise mediaanaeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni on 3,5 tundi 180 mg Nustendi tablettide manustamisel.

Bempeedhappe farmakokineetilised parameetrid on esitatud keskmisena (standardhälve (SD)), kui ei ole märgitud teisiti. Bempeedhapet võib pidada eelravimiks, mis aktiveeritakse intratsellulaarselt ACSVL1 poolt ETC-1002-CoA-ks. Tasakaalustaadiumi C_{max} ja AUC olid pärast hulgiannuste manustamist hüperkolesteroleemiaga patsientidele vastavalt 24,8 (6,9) $\mu\text{g/ml}$ ja 348 (120) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Bempeedhappe tasakaalustaadiumi farmakokineetika oli üldiselt lineaarne vahemikus 120 mg kuni 220 mg. Bempeedhappe farmakokineetika ei esinenud ajast sõltuvaid muutusi pärast soovitatava annuse korduvmanustamist ning bempeedhappe tasakaalustaadium saavutati seitsme päeva pärast. Bempeedhappe keskmine akumulatsiooni suhe oli ligikaudu 2,3 korda.

Esetimiib

Suukaudse manustamise järel imendub esetimiib kiiresti ja konjugeeritakse ulatuslikult farmakoloogiliselt aktiivseks fenoolglükuroniidiks (esetimiibglükuroniid). Keskmine C_{max} saavutatakse 1...2 tunni jooksul esetimiibglükuroniiidi puhul ja 4...12 tunni jooksul esetimiibi puhul. Esetimiibi absoluutset biosaadavust ei saa määrata, sest ühend on praktiliselt lahustumatu süstimiseks sobivas vesilahuses. Esetimiib läbib ulatusliku enterohepaatilise ringe; jälgida võib mitmeid esetimiibi maksimume.

Toidu mõju

Pärast Nustendi manustamist koos suure kalorsusega rasvarikka hommikusöögiga tervetele uuringus osalejatele oli bempeedhappe ja esetimiibi AUC võrreldav paastuseisundiga. Võrreldes paastuseisundiga põhjustas täiskõhuseisund bempeedhappe ja esetimiibi C_{max} -i vähenemise vastavalt 30% ja 12%. Võrreldes paastuseisundiga põhjustas täiskõhuseisund esetimiibglükuroniiidi AUC ja C_{max} -i vähenemise vastavalt 12% ja 42%. Toidu mõju ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Jaotumine

Bempeedhappe

Bempeedhappe näiv jaotusruumala (V/F) oli 18 l. Bempeedhappe, selle glükuroniid ja selle aktiivne metaboliit ESP15228 seonduvad plasmavalkudega vastavalt 99,3%, 98,8% ja 99,2%. Bempeedhappe ei jaotu erütrotsüütidesse.

Esetimiib

Esetimiib ja esetimiibglükuroniid seonduvad inimese plasmavalkudega vastavalt 99,7% ning 88% kuni 92%.

Biotransformatsioon

Bempeedhappe

In vitro metaboolsete koostoitmete uuringud näitavad, et bempeedhapet, selle aktiivset metaboliiti ja glükuroniidvorme ei metaboliseerita ning need ei inhibeeri ega indutseeri tsütokroom P450 ensüüme.

Bempeedhappe esmane eritumistee on metabolism atsüülglükuroniidiks. Samuti konverteeritakse bempeedhappe pöörduvalt aktiivseks metaboliidiks (ESP15228) aldo-ketoreduktaasi aktiivsuse alusel, mida täheldatakse *in vitro* inimese maksas. ESP15228 keskmine plasma AUC metaboliidi/lähteühendi suhe oli pärast korduvannuste manustamist 18% ja jäi aja jooksul konstantseks. Nii bempeedhappe kui ka ESP15228 konverteeritakse UGT2B7 poolt *in vitro* inaktiivseteks glükuroniidkonjugaatideks. Bempeedhapet, ESP15228-t ja nende vastavaid konjugeeritud vorme leiti plasmast, kusjuures bempeedhappe moodustas suurema osa (46%) $AUC_{0-48\text{ h}}$ -st ja selle glükuroniid oli levimuselt järgmine (30%). ESP15228 ja selle glükuroniid moodustasid vastavalt 10% ja 11% plasma $AUC_{0-48\text{ h}}$ -st.

Bempeedhappe samaväärse aktiivse metaboliidi (ESP15228) tasakaalustaadiumi C_{max} ja AUC olid hüperkolesteroleemiaga patsientidel vastavalt 3,0 (1,4) $\mu\text{g/ml}$ ja 54,1 (26,4) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Süsteemse ekspositsiooni ja farmakokineetiliste omaduste alusel andis ESP15228 tõenäoliselt väiksema panuse bempeedhappe kogu kliinilisse aktiivsusse.

Esetimiib

Prekliinilised uuringud on tõendanud, et esetimiib ei indutseeri tsütokroom P450 ravimeid metaboliseerivaid ensüüme. Esetimiibi ja ravimite vahel, mida metaboliseeritakse tsütokroomide P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 ja 3A4 või N-atsetüültransferaasi poolt, ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid. Esetimiib metaboliseeritakse peamiselt peensooles ja maksas glükuroniidkonjugatsiooni kaudu (II faasi reaktsioon) järgneva biliaarse ekskretsiooniga. Minimaalset oksüdatiivset metabolismi (I faasi reaktsioon) on täheldatud kõigil hinnatud liikidel. Esetimiib ja esetimiibglükuroniid on peamised plasmast leitavad ravimist pärinevad ühendid, mis moodustavad

vastavalt ligikaudu 10...20% ja 80...90% kogu ravimist plasmas. Esetimiib ja esetimiibglükuroniid mõlemad eritatakse plasmast aeglaselt olulise enterohepaatilise retsirkulatsiooni teel.

Eritumine

Bempeedhappe

Hüperkolesteroleemiaga patsientide populatsiooni farmakokineetika analüüsist määratud bempeedhappe kliirens (CL/F) tasakaalutingimustes oli 12,1 ml/min pärast annustamist üks kord ööpäevas; muutumatu bempeedhappe renaalne kliirens moodustas vähem kui 2% üldkliirensist. Bempeedhappe keskmine (SD) poolväärtusaeg inimesel oli 19 (10) tundi tasakaalutingimustes.

Pärast 240 mg bempeedhappe ühekordset suukaudset manustamist (1,3 korda suurem heakskiidetud soovitatavast annusest) leiti uriinist 62,1% koguannusest (bempeedhappe ja selle metaboliidid) peamiselt bempeedhappe atsüülglükuroniidkonjugaadina ning 25,4% leiti roojast. Kokku eritus roojas ja uriinis muutumatu bempeedhappena alla 5% manustatud annusest.

Esetimiib

Pärast ¹⁴C-esetimiibi (20 mg) suukaudset manustamist inimestele leiti, et kogu esetimiib (esetimiib ja esetimiibglükuroniid) moodustas ligikaudu 93% kogu radioaktiivsusest plasmas. 10-päevase kogumisperioodi jooksul leiti manustatud radioaktiivsusest ligikaudu 78% ja 11% vastavalt roojas ja uriinis. 48 tunni möödudes ei olnud plasmas võimalik radioaktiivsust määrata. Esetimiibi ja esetimiibglükuronidi poolväärtusaeg on ligikaudu 22 tundi.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Bempeedhappe

Bempeedhappe farmakokineetikat hinnati populatsiooni farmakokineetika analüüsis, mis tehti kõigi kliiniliste uuringute ühendatud andmete (n = 2,261) põhjal, et hinnata neerutalitlust bempeedhappe tasakaalustaadiumi AUC korral, ning üksikannuse farmakokineetika uuringus erineva neerutalitlusega osalejatel. Võrreldes normaalse neerutalitlusega patsientidega oli kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel keskmine bempeedhappe ekspositsioon vastavalt 1,4 korda (90% PI: 1,3, 1,4) ja 1,9 korda (90% PI: 1,7, 2,0) suurem (vt lõik 4.4).

Raske neerukahjustusega patsientide kohta on andmed piiratud; üksikannuse uuringus oli raske neerukahjustusega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) patsientidel (n = 5) bempeedhappe AUC suurenenud 2,4 korda võrreldes normaalse neerutalitlusega patsientidega. Nustendi kliinilised uuringud ei sisaldanud dialüüsi saavaid lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiente (vt lõik 4.4).

Esetimiib

Pärast esetimiibi 10 mg üksikannuse manustamist raske neeruhaigusega patsientidele (n = 8; keskmine CrCl ≤ 30 ml/min/1,73 m²) oli kogu esetimiibi keskmine AUC suurenenud ligikaudu 1,5 korda võrreldes tervete osalejatega (n = 9). Tulemust ei peeta kliiniliselt oluliseks. Ühel patsiendil (pärast neerusiirdamist ja sai mitut ravimit, sh tsüklosporiini) oli uuringus 12 korda suurem kogu esetimiibi ekspositsioon.

Maksakahjustus

Nustendit ei soovitata mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidele esetimiibi suurenenud ekspositsiooni teadmata toimete tõttu.

Bempeedhappe

Bempeedhappe ja selle metaboliidi (ESP15228) farmakokineetikat uuriti normaalse maksatalitlusega või kerge või mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh A või B) patsientidel pärast üksikannuse manustamist (n = 8 rühma kohta). Võrreldes normaalse maksatalitlusega patsientidega olid bempeedhappe keskmine C_{max} ja AUC vähenenud vastavalt 11% ja 22% kerge maksakahjustusega

patsientidel ja vastavalt 14% ja 16% mõõduka maksakahjustusega patsientidel. See ei vähenda tõenäoliselt efektiivsust. Bempeedhapet ei uuritud raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsientidel.

Esetimiib

Pärast esetimiibi 10 mg üksikannuse manustamist suurenes kogu esetimiibi keskmine AUC kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh A) ligikaudu 1,7 korda võrreldes tervete osalejatega. Mõõduka maksakahjustusega patsientide (Child-Pugh B) 14-päevases hulgiannustega uuringus (10 mg ööpäevas) suurenes kogu esetimiibi keskmine AUC ligikaudu neli korda 1. ja 14. päeval võrreldes tervete osalejatega.

Teised eripopulatsioonid

Bempeedhape

Bempeedhappe platseebokontrolliga uuringutes ravitud 3621 patsiendist olid 2098 (58%) > 65 aasta vanad. Nende patsientide ja nooremate patsientide vahel ei täheldatud üldisi erinevusi ohutuses või efektiivsuses.

Bempeedhappe farmakokineetikat ei mõjutanud vanus, sugu ega rass. Kehamass oli statistiliselt oluline ühismuutuja. Kehamassi väiksem kvartiil (< 73 kg) oli seotud ligikaudu 30% suurema ekspositsiooniga. Ekspositsiooni suurenemine ei olnud kliiniliselt oluline ja kehamassi alusel ei soovitata annust kohandada.

Esetimiib

Eakad patsiendid

Esetimiibi korduvannustega uuringus, kus seda manustati 10 mg üks kord ööpäevas 10 päeva jooksul olid kogu esetimiibi plasmakontsentratsioonid eakatel osalejatel (≥ 65 aasta) ligikaudu kaks korda suuremad võrreldes nooremate osalejatega. LDL-C vähenemine ja ohutusprofiil oli võrreldav eakatel ja noorematel esetimiibiga ravitud patsientidel.

Sugu

Kogu esetimiibi plasmakontsentratsioonid olid naistel veidi suuremad (ligikaudu 20%) võrreldes meestega. LDL-C vähenemine ja ohutusprofiil olid esetimiibiga ravitud meestel ja naistel võrreldavad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Nustendi

Bempeedhappe manustamine koos esetimiibi annustega ei muutnud bempeedhappe ega esetimiibi toksikoloogilist profiili rottidel süsteemsete ekspositsioonide juures, mis ületasid > 50 korda kliinilist ekspositsiooni inimestel. Bempeedhappe manustamine koos esetimiibiga ei mõjutanud bempeedhappe ega esetimiibi embrüo-fetaalse arengu profiili.

Bempeedhape

Standardsed genotoksilisuse uuringud ei tuvastanud bempeedhappel mutageenset ega klastogeenset potentsiaali. Kogu eluea kartsinogeensuse uuringutes närilistel suurendas bempeedhape hepatotsellulaarsete ja kilpnäärme follikulaarsete kasvajate esinemissagedust isastel rottidel ja hepatotsellulaarsete kasvajate esinemissagedust isastel hiirtel. Et need on näriliste eluea bioanalüüsides sagedad kasvajakasvaja ja tuumori geneesi mehhanism on näriliste spetsiifilise PPAR-alfa aktivatsioonile sekundaarne, ei peeta neid kasvajakasvaja inimestele ohtlikuks.

Maksa massi suurenemine ja hepatotsellulaarne hüpertroofia esinesid rottidel üksnes annuste juures ≥ 30 mg/kg ööpäevas, mis vastab neli korda suuremale ekspositsioonile kui inimestel 180 mg annuse juures, ning need olid osaliselt pöörduvad pärast ühekuulist taastumist. Mõlemal liigil täheldati

talutavate annuste manustamisel neile maksatoimetele viitavaid pöörduvaid, soodsaid muutusi laboriparameetrites, erütrotsüütide ja koagulatsiooniparameetrite vähenemist ning jääklämmastiku- ja kreatiniinisalduse suurenemist. Kroonilistes uuringutes oli NOAEL (täiendavat kahjulikku toimet mitteavaldav tase) 10 mg/kg ööpäevas ja 60 mg/kg ööpäevas vastavalt rottidel ja ahvidel ekspositsioonide juures, mis olid alla ja 15 korda üle ekspositsiooni inimestel 180 mg annusega.

Bempeedhape ei olnud teratogeenne ega toksiline tiinete küülikute loodetele annustes kuni 80 mg/kg ööpäevas ehk 12-kordse süsteemse ekspositsiooni juures inimestel 180 mg annusega. Tiinetel rottidel, kellele anti organogeneesi ajal bempeedhapet annuses 10, 30 ja 60 mg/kg ööpäevas, esines väiksemal arvul eluvõimelisi looteid ja loote kehamassi vähenemist annuse juures ≥ 30 mg/kg ööpäevas ehk neljakordse süsteemse ekspositsiooni juures inimestel 180 mg annusega. Loodete skeletileidude (köverad abaluu ja roided) suurenenud esinemissagedust esines kõigi annustega ekspositsioonide juures, mis jäävad allapoole süsteemset ekspositsiooni inimestel 180 mg annusega. Pre- ja postnataalse arengu uuringus esinesid tiinetel rottidel, kellele manustati bempeedhapet annuses 5, 10, 20 ja 30 mg/kg ööpäevas tiinuse ja laktatsiooni jooksul, kõrvaltoimed emasloomadel annustega ≥ 20 mg/kg ööpäevas ning elus poegade arvu ja poegade elumuse, poegade kasvu ja mälu vähenemist annustega ≥ 10 mg/kg ööpäevas, kui emaslooma ekspositsioon oli 10 mg/kg ööpäevas, mis on väiksem kui ekspositsioon inimestel 180 mg annusega.

Bempeedhappe manustamine isastele ja emastele rottidele enne paaritumist ning emastele rottidele kuni seitsmenda gestatsioonipäevani põhjustas muutusi inna tsüklilisuses, kollaskehade ja implantaatide arvu vähenemist annustega ≥ 30 mg/kg ööpäevas, samas kui annusega 60 mg/kg ööpäevas ei esinenud toimeid isas- või emasloomade fertiilsusele ega sperma parameetritele (vastavalt nelja- ja üheksakordne süsteemne ekspositsioon inimestel 180 mg annusega).

Esetimiib

Esetimiibi kroonilise toksilisuse loomkatsetes ei tuvastatud toksilist mõju sihtorganitele. Koertel, keda raviti neli nädalat esetimiibiga ($\geq 0,03$ mg/kg ööpäevas), suurenes sapipõie sapi kolesterooli kontsentratsioon 2,5...3,5 korda. Samas ei täheldatud üheaastases uuringus koertel, kellele manustati annuseid kuni 300 mg/kg ööpäevas, sapikivitõve või muude hepatobiliaarsete toimete esinemissageduse suurenemist. Nende andmete tähtsus inimesele ei ole teada. Esetimiibi terapeutilise kasutamise seotud litogeenset riski ei saa välistada.

Esetimiibi ja statiinide samaaegse manustamise uuringutes täheldati peamiselt statiinidele omaseid toksilisi toimeid. Mõned toksilised toimed olid rohkem väljendunud kui ainult statiinravi korral. Selle põhjuseks peetakse samaaegsel manustamisel esinevaid farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi koostoimeid. Müopaatiat esines rottidel üksnes pärast ekspositsiooni annustega, mis olid inimese terapeutilisest annusest mitu korda suuremad (statiinide AUC väärtustest ligikaudu 20 korda suuremad ja aktiivsete metaboliitide AUC väärtustest 500...2000 korda suuremad).

Mitmetes *in vivo* ja *in vitro* uuringutes ei esinenud üksi või koos statiinidega manustatud esetimiibil genotoksilist potentsiaali. Esetimiibi pikaajalised kartsinogeenuse uuringud olid negatiivsed.

Esetimiibil ei olnud toimet isaste ega emaste rottide viljakusele ja ei täheldatud ka teratogeenset toimet rottidele ega küülikutele, samuti puudus mõju pre- või postnataalsele arengule. Esetimiib läbis platsentaarbarjääri tiinetel rottidel ja küülikutel, kellele manustati korduvannuseid 1000 mg/kg ööpäevas. Esetimiibi ja statiinide samaaegne manustamine ei olnud rottidel teratogeenne. Tiinetel küülikutel täheldati mõnel juhul skeleti deformatsioone (torakaal- ja sabalülide fusioon, sabalülide vähenenud arv). Esetimiibi manustamine koos lovastatiiniga põhjustas embrüoletaalseid toimeid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A puhtusaste)
Hüdroksüpropüülselluloos (E463)
Magneesiumstearaat (E470b)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
Naatriumlaauriülsulfaat (E487)
Povidoon (K30) (E1201)

Õhuke polümeerikate

Osaliselt hüdrolüüsitud polü(vinüülalkohol) (E1203)
Talk (E553b)
Titaandioksiid (E171)
Indigokarmiinalumiiniumlakk (E132)
Glütseroolmonokaprülökapraat
Naatriumlaauriülsulfaat (E487)
Briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

27 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüvinüülkloriid (PVC)/PCTFE/alumiiniumblistrid.
Pakendis on 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.
Polüvinüülkloriid (PVC)/PCTFE/alumiiniumist perforeeritud üksikannusteks jaotatud blistrid.
Pakendis on 10 x 1, 50 x 1 või 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1424

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 27/03/2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Saksamaa

Piramal Healthcare UK Limited
Whalton Road
Northumberland
Morpeth
NE61 3YA
Ühendkuningriik

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nustendi 180 mg / 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
bempeedhape/esetimiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 180 mg bempeedhapet ja 10 mg esetimiibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
10 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
10 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
50 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
100 x 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München,
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1424/001 10 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1424/007 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1424/002 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1424/003 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1424/008 84 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1424/004 90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1424/005 98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1424/006 100 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/20/1424/009 10 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
EU/1/20/1424/010 50 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
EU/1/20/1424/011 100 x 1 õhukese polümeerikattega tablett

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Nustendi 180 mg / 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nustendi 180 mg / 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
bempeedhape/esetimiib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Daiichi Sankyo Europe GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Nustendi 180 mg / 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid bempeedhape/esetimiib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Nustendi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Nustendi võtmist
3. Kuidas Nustendit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Nustendit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Nustendi ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Nustendi ja kuidas see toimib

Nustendi on ravim, mis vähendab „halva“ kolesterooli (nimetatakse ka LDL-kolesterooliks) sisaldust veres. Kolesterool on teatud tüüpi rasv.

Nustendi sisaldab kahte toimeainet, mis vähendavad kolesteroolisisaldust kahel moel:

- bempeedhape vähendab kolesterooli tootmist maksas ja suurendab LDL-kolesterooli eemaldamist verest;
- esetimiib toimib sooles, vähendades toidust imenduva kolesterooli kogust.

Milleks Nustendit kasutatakse

Nustendit antakse täiskasvanutele, kellel on primaarne hüperkolesteroleemia või segatüüpi düslipideemia, mis on vere suurt kolesteroolisisaldust põhjustavad seisundid. Seda antakse lisaks kolesteroolisisaldust vähendavale dieedile.

Nustendit kasutatakse:

- kui olete kasutanud statiini (nt simvastatiini, mis on tavaliselt kasutatav suure kolesteroolisisalduse ravim) koos esetimiibiga ja see ei ole teil piisavalt vähendanud LDL-kolesterooli sisaldust;
- kui olete kasutanud esetimiibi ja see ei ole teil piisavalt vähendanud LDL-kolesterooli sisaldust;
- bempeedhappe ja esetimiibi asendamiseks, kui olete kasutanud neid ravimeid eraldi tablettidena.

2. Mida on vaja teada enne Nustendi võtmist

Nustendit ei tohi kasutada:

- kui olete bempeedhappe, esetimiibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete rase;
- kui imetate;
- kui võtate rohkem kui 40 mg simvastatiini ööpäevas (samuti kolesteroolisisaldust vähendav ravim);
- koos statiiniga, kui teil on hetkel maksaprobleemid.
- Nustendi sisaldab esetimiibi. Kui Nustendit võetakse koos statiiniga, peate läbi lugema ka esetimiibi puudutava teabe selle statiini pakendi infolehel.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Nustendi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on kunagi olnud podagra;
- kui teil on rasked neeruprobleemid;
- kui teil on mõõdukad või rasked maksaprobleemid. Sel juhul ei ole Nustendi soovitatav.

Teie arst peab tegema vereanalüüsi, enne kui hakkate võtma Nustendit koos statiiniga. See näitab, kui hästi teie maks töötab.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke Nustendit alla 18-aastastele lastele ja noorukitele. Selles vanuserühmas ei ole Nustendit uuritud.

Muud ravimid ja Nustendi

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Teatage kindlasti oma arstile, kui te võtate ravimeid, mis sisaldavad ükskõik milliseid järgmistest toimeainetest:

- atorvastatiin, fluvastatiin, pitavastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin, simvastatiin (kasutatakse kolesteroolisisalduse vähendamiseks ja nimetatakse statiinideks).
Lihasehaiguse risk võib suurenedada statiini ja Nustendi samaaegsel võtmisel. Rääkige oma arstile kohe seletamatust lihasevalust, -hellusest või -nõrkusest;
- bosentaan (kasutatakse kopsuarteri hüpertensiooniks nimetatava seisundi raviks);
- fimasartaan (kasutatakse kõrge vererõhu ja südamepuudulikkuse raviks);
- asunapreviir, glekapreviir, grasopreviir, voksilapreviir (kasutatakse C-hepatiidi raviks);
- fenofibraat (kasutatakse samuti vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks).
Puudub teave Nustendi toimete kohta kasutamisel koos fibraatideks nimetatavate kolesteroolisisaldust vähendavate ravimitega;
- tsüklosporiin (kasutatakse sageli elundisiirdamise läbinud patsientidel);
- kolestüramiin (kasutatakse samuti kolesteroolisisalduse vähendamiseks), sest see mõjutab esetimiibi toimimist;
- verehüüvete ennetamise ravimid, nt varfariin, samuti atsenokumarool, fluindioon ja fenprokumoon.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke seda ravimit, kui te olete rase, püüate rasestuda või arvate end olevat rase, sest on olemas võimalus, et see võib kahjustada sündimata last. Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal, helistage kohe oma arstile ja lõpetage Nustendi võtmine.

- **Rasedus**
Enne ravi alustamist peate veenduma, et te ei ole rase, ja kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit, mida soovib teie arst. Kui te kasutate kontratseptiivseid pille ja teil tekib kõhulahtisus või oksendamine, mis kestab üle kahe päeva, peate kasutama alternatiivset rasestumisvastast meetodit (nt kondoomid, diafragmad) seitsme päeva jooksul pärast sümptomite möödumist.

Kui te pärast ravi alustamist Nustendiga otsustate, et soovite rasestuda, rääkige sellest oma arstile, sest teie ravi peab muutma.

- **Imetamine**
Ärge võtke Nustendit imetamise ajal, sest ei ole teada, kas Nustendi eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Nustendi mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Mõnel inimesel võib pärast Nustendi võtmist tekkida pearinglus. Vältige autojuhtimist ja masinate kasutamist, kui arvate, et teie reaktsioonikiirus on aeglustunud.

Nustendi sisaldab laktoosi ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühe tableti kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Nustendit võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas.

Kui kasutate kolestüramiini, võtke Nustendit vähemalt kaks tundi enne või vähemalt neli tundi pärast kolestüramiini võtmist.

Neelake tablett tervelt alla koos toiduga või söögikordade vahel.

Kui te võtate Nustendit rohkem kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Nustendit võtta

Kui märkate, et unustasite:

- käesoleva päeva annuse, võtke vahelejäänud annus ja võtke järgmine annus tavapärasel ajal järgmisel päeval;
- eelmise päeva annuse, võtke tablett tavapärasel ajal ja ärge võtke vahelejäänud annust.

Kui lõpetate Nustendi võtmise

Ärge lõpetage Nustendi võtmist arsti loata, sest teie kolesteroolisisaldus võib jälle suurenda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib mõni järgnevatest rasketest kõrvaltoimetest (esinemissagedused ei ole teada):

- lihasevalu või -nõrkus
- naha ja silmade kollasus, kõhuvalu, tume uriin, hüppeliigete turse, söögiisu vähenemine ja väsimustunne, mis võivad osutada maksaprobleemidele
- allergilised reaktsioonid, sh lööve ja nõgestõbi; nahapinnast kõrgem punane lööve, mõnikord märklauakujuliste kahjustustega (multiformne erüteem)
- sapikivid või sapipõiepõletik (mis võib põhjustada kõhuvalu, iiveldust, oksendamist), kõhunäärmepõletik, millega sageli kaasneb tugev kõhuvalu
- vereliistakute arvu vähenemine, mis võib põhjustada verevalumeid/verejooksu (trombotsütopeenia)

Muude kõrvaltoimete esinemissagedus võib olla järgmine.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia)
- hemoglobiinisalduse vähenemine (vere punalibledes leiduv valk, mis kannab hapnikku)
- suurenenud kusihappesisaldus veres, podagra
- söögiisu vähenemine
- pearinglus, peavalu
- kõrge vererõhk
- köha
- kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhuvalu
- iiveldus
- suukuivus
- kõhupuhitus ja gaas kõhus, mao limaskesta põletik (gastriit)
- vereanalüüsi tulemused, mis viitavad maksahäiretele
- lihasespasmid, lihasevalu, valu õlgades, jalgades või kätes, seljavalu, vereanalüüsis kreatiinkinaasi sisalduse suurenemine (lihasekahjustuste laborianalüüs), lihasenõrkus, liigesevalu (artralgia)
- kreatiniini ja vere jääklämmastiku sisalduse suurenemine (neerutalitluse laborianalüüsid)
- ebataoline väsimus või nõrkus

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- kuumahood
- ülakõhuvalu, kõrvetised, seedehäired
- sügelus
- jalgade või käte turse
- kaelavalu, rinnavalgu, valu
- glomerulaarfiltratsiooni vähenenud kiirus (näitab, kui hästi teie neerud töötavad)

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- torkimistunne
- depressioon
- hingeldus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa)* kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Nustendit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Nustendi sisaldab

- Toimeained on bempeedhape ja esetimiib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 180 mg bempeedhapet ja 10 mg esetimiibi.
- Teised koostisosad:
 - laktoosmonohüdraat (vt lõigu 2 lõpus „Nustendi sisaldab laktoosi ja naatriumi“)
 - mikrokristalliline tselluloos (E460)
 - naatriumtärklisglükolaat (tüüp A puhtusaste) (vt lõigu 2 lõpus „Nustendi sisaldab laktoosi ja naatriumi“)
 - hüdroksüpropüülselluloos (E463)
 - magneesiumstearaat (E470b)
 - kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
 - naatriumlaaurüülsulfaat (E487) (vt lõigu 2 lõpus „Nustendi sisaldab laktoosi ja naatriumi“)
 - povidoon (K30) (E1201)
 - osaliselt hüdrolüüsitud polü(vinüülalkohol) (E1203), talk (E553b), titaandioksiid (E171), indigokarmiinalumiiniumlakk (E132), glütseroolmonokaprülökapaat, briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133)

Kuidas Nustendi välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid on sinised ja ovaalsed, mille ühel küljel on pimetrükk „818“ ja teisel „ESP“. Tableti mõõtmed: 15 mm × 7 mm × 5 mm.

Nustendit turustatakse plast-/alumiiniumblistritesse pakendatult karpides, milles on 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti, või üksikannuste blistritesse, mille karp sisaldab 10 x 1, 50 x 1 või 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Saksamaa

Tootja

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Saksamaa

Piramal Healthcare UK Limited
Whalton Road
Northumberland
Morpeth
NE61 3YA
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A

Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

България

Daiichi Sankyo Europe GmbH

тел.: +49-(0) 89 7808 0

Česká republika

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Danmark

Daiichi Sankyo Nordics ApS

Tlf: +45 (0) 33 68 19 99

Deutschland

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Eesti

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Ελλάδα

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Τηλ: +49-(0) 89 7808 0

España

Daiichi Sankyo España, S.A.

Tel: +34 91 539 99 11

France

Daiichi Sankyo France S.A.S.

Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60

Hrvatska

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Ireland

Daiichi Sankyo Ireland Ltd

Tel: +353-(0) 1 489 3000

Ísland

Daiichi Sankyo Nordics ApS

Sími: +45 (0) 33 68 19 99

Italia

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.

Tel: +39-06 85 2551

Κύπρος

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Τηλ: +49-(0) 89 7808 0

Latvija

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Lietuva

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A

Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

Magyarország

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel.: +49-(0) 89 7808 0

Malta

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Nederland

Daiichi Sankyo Nederland B.V.

Tel: +31-(0) 20 4 07 20 72

Norge

Daiichi Sankyo Nordics ApS

Tlf: +47 (0) 21 09 38 29

Österreich

Daiichi Sankyo Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 485 86 42 0

Polska

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel.: +49-(0) 89 7808 0

Portugal

Daiichi Sankyo Portugal, Unip. LDA

Tel: +351 21 4232010

România

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Slovenija

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Slovenská republika

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Suomi/Finland

Daiichi Sankyo Nordics ApS

Puh/Tel: +358 (0) 9 3540 7081

Sverige

Daiichi Sankyo Nordics ApS

Tel: +46 (0) 40 699 2524

United Kingdom

Daiichi Sankyo UK Ltd

Tel: +44 (0) 800 028 5122

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.