

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS



1. HEITI LYFS

Nustendi 180 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 180 mg af bempedósýru og 10 mg af ezetimíbi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 180 mg/10 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 71,6 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Blá, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla sem er um það bil 15,00 mm × 7,00 mm × 5,00 mm með ígreypstu „818“ á annarri hliðinni og „ESP“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Nustendi er ætlað fullorðnum með frumkomna kólesterólhækkun í blóði (arfblandna ættgenga og sem ekki er ættgeng) eða blandaða blóðfituröskun, sem viðbót við mataræði:

- í samsettri meðferð með statíni hjá sjúklingum sem ekki ná viðmiðunarmörkum fyrir LDL-kólesteról með hámarks þolanlegum skammti af statíni til viðbótar við ezetimíb (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4),
- eitt sér hjá sjúklingum sem annaðhvort þola ekki statín eða þar sem frábending er fyrir notkun statína og sem ná ekki viðmiðunarmörkum fyrir LDL-kólesteróli með ezetimíbi einu sér.
- hjá sjúklingum sem þegar fá samsetta meðferð með bempedósýru og ezetimíbi sem aðskildar töflur með eða án statíns.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Nustendi er ein filmuhúðuð 180 mg/10 mg tafla tekin einu sinni á dag.

Samhliða gjöf með gallsýrubindandi lyfjum

Nustendi skal tekið a.m.k. 2 klukkustundum fyrir eða a.m.k. 4 klukkustundum eftir gjöf gallsýrubindandi lyfs.

Samhliða meðferð með simvastatíni

Þegar Nustendi er gefið samhliða simvastatíni skal takmarka skammt simvastatíns við 20 mg á dag (eða 40 mg á dag handa sjúklingum með verulega kólesterólhækkun í blóði og mikla hættu á

fylgikvillum í hjarta og æðum, sem hafa ekki náð meðferðarmarkmiðum sínum á lægri skömmtum og þegar búist er við að ávinningurinn vegi þyngra en hugsanleg áhætta) (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (skilgreind sem áætlaður gaukulsúnarhraði [eGFR] < 30 ml/mín./1,73 m²) og notkun bempedósýru hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (ESRD) sem eru í skilun hefur ekki verið rannsökuð. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast náið með aukaverkunum hjá þessum sjúklingum við gjöf Nustendi (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh A). Ekki er mælt með meðferð með Nustendi hjá sjúklingum með miðlungsmikla (Child-Pugh B) eða verulega skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh C) vegna óþekktra áhrifa af aukinni útsetningu fyrir ezetimíbi (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Nustendi hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Taka skal hverja filmuhúðaða töflu inn með eða án matar. Töflurnar á að gleypa heilar.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðganga (sjá kafla 4.6).
- Brjósttagjöf (sjá kafla 4.6).
- Samhliða notkun með simvastatíni > 40 mg á dag (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5).
- Ekki má nota Nustendi samhliða statíni hjá sjúklingum með virkan lifrarsjúkdóm eða óútskýrða viðvarandi hækkun á transamínösum í sermi.
- Sjá samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC) fyrir viðkomandi statínmeðferð þegar Nustendi er gefið samhliða statíni.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hugsanleg hættu á vöðvakvilla við samhliða notkun statína

Bempedósýra eykur plasmabéttni statína (sjá kafla 4.5). Statín geta valdið vöðvakvilla. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur vöðvakvilli komið fram sem rákvöðvalýsa með eða án bráðrar nýrnabilunar í kjölfar vöðvarauðamigu og getur leitt til dauða. Eftir markaðssetningu ezetimíbs hefur örsjaldan verið tilkynnt um tilvik vöðvakvilla og rákvöðvalýsu. Flestir sjúklingar sem fengu rákvöðvalýsu tóku statín samhliða ezetimíbi.

Fylgjast skal með sjúklingum sem fá Nustendi sem viðbótarmeðferð við statín með tilliti til aukaverkana sem tengjast notkun stórra skammta af statínum. Láta skal alla sjúklinga sem fá Nustendi auk statíns vita um hugsanlega aukna hættu á vöðvakvilla og ráðleggja þeim að tilkynna tafarlaust um óútskýrðan vöðvaverk, eymsli eða máttleysi. Ef slík einkenni koma fram á meðan sjúklingur fær meðferð með Nustendi og statíni skal íhuga lægri hámarksskammt af sama statíni eða öðru statíni, eða hættu notkun Nustendi og hefja aðra blóðfitulækkandi meðferð þar sem haft er náið eftirlit með

blóðfitugildum og aukaverkunum. Ef vöðvakvilli er staðfestur með gildum kreatínfosfókínasa (CPK) $> 10 \times$ efri mörk eðlilegra gilda (ULN), skal tafarlaust hætta notkun Nustendi og þess statíns sem sjúklingurinn tekur.

Mjög sjaldan var greint frá vöðvabólgu með CPK gildi $> 10 \times$ ULN við meðferð með bempedósýru og bakgrunnsmeðferð með 40 mg af simvastatíni. Ekki skal nota skammta af simvastatíni sem eru > 40 mg samhliða Nustendi (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Aukin þvagsýra í sermi

Bempedósýra getur hækkað gildi þvagsýru í sermi vegna hömlunar á OAT2 í nýrnápíplum og getur orsakað eða aukið við þvagsýrudreyra og valdið þvagsýrugigt hjá sjúklingum með sögu um þvagsýrugigt eða sem hafa tilhneigingu til þvagsýrugigtar (sjá kafla 4.8). Hætta skal meðferð með Nustendi ef þvagsýrudreyri kemur fram ásamt einkennum þvagsýrugigtar.

Hækkun lifrarentím

Í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá hækkunum á lifrarentímum alanín amínótransferasa (ALAT) og aspartat amínótransferasa (ASAT) sem nema $> 3 \times$ ULN við notkun bempedósýru. Þessar hækkunir hafa verið einkennalausar og ekki tengdar hækkun á gallrauða $\geq 2 \times$ ULN eða gallteppu og hafa náð upphafsgildi að nýju með áframhaldandi meðferð eða eftir að meðferð var hætt. Í samanburðarrannsóknum á samhliða gjöf hjá sjúklingum sem fengu ezetimíb ásamt statíni hafa samfelldar transamínasahækkunir ($\geq 3 \times$ ULN) komið í ljós. Gera skal mælingar á lifrarstarfsemi við upphaf meðferðar. Hætta skal meðferð með Nustendi ef hækkun transamínasa sem nemur $> 3 \times$ ULN er viðvarandi (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Skert nýrnastarfsemi

Takmörkuð reynsla liggur fyrir af notkun bempedósýru hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (skilgreind sem eGFR < 30 ml/mín./1,73 m²) og ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi sem eru í skilun (sjá kafla 5.2). Nauðsynlegt getur verið að fylgjast náið með aukaverkunum hjá þessum sjúklingum við gjöf Nustendi.

Skert lifrarstarfsemi

Vegna óþekktra áhrifa af aukinni útsetningu fyrir ezetimíbi hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh B og C), er ekki mælt með Nustendi handa þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Fíbröt

Öryggi og verkun ezetimíbs sem gefið er ásamt fíbrötum hefur ekki verið staðfest. Ef grunur leikur á gallsteinum hjá sjúklingi sem fær Nustendi og fenófíbrat þarf að framkvæma rannsókn á gallblöðru og hætta meðferðinni (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Cíklósporín

Gæta skal varúðar við upphaf meðferðar með Nustendi samhliða cíklósporíni. Fylgjast skal með þéttni cíklósporíns hjá sjúklingum sem fá Nustendi og cíklósporín (sjá kafla 4.5).

Segavarnarlyf

Ef Nustendi er bætt við warfarin, önnur kúmarín segavarnarlyf eða flúindíon, skal hafa viðeigandi eftirlit með INR (International Normalized Ratio) (sjá kafla 4.5).

Getnaðarvörn

Konur á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur. Ráðleggja skal sjúklingum að hætta að taka Nustendi áður en notkun getnaðarvarnar er hætt ef þungun er fyrirhuguð.

Hjálparefni

Nustendi inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaþjól, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri 180 mg/10 mg filmuhúðaðri töflu (dagskammti), þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar sértækar rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum með Nustendi hafa verið gerðar. Lyfjamilliverkanir sem komið hafa fram í rannsóknum á bempedósýru eða ezetimíbi ákvarða milliverkanirnar sem geta komið fram við notkun Nustendi.

Áhrif annarra lyfja á einstaka efnisþætti Nustendi

Fíbröt

Samhliða gjöf fenófíbrats eða gemfíbrózíls jók lítillega við heildarþéttni ezetimíbs (u.þ.b. 1,5- og 1,7-falt, í sömu röð). Fenófíbrat getur aukið útskilnað kólesteróls í gall, sem getur leitt til gallsteina. Í forklínískri rannsókn á hundum jók ezetimíb magn kólesteróls í galli í gallblöðru (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka að hætta á gallsteinamyndun sé tengd notkun Nustendi til lækninga.

Ef grunur leikur á gallsteinum hjá sjúklingi sem fær Nustendi og fenófíbrat, er mælt með rannsókn á gallblöðru og íhuga skal aðra blóðfitulækkandi meðferð (sjá kafla 4.4).

Cíklósporín

Í rannsókn á átta sjúklingum eftir nýrnaígræðslu sem höfðu kreatínínúthreinsun > 50 ml/mín. og voru á stöðugum skammti af cíklósporíni, leiddi stakur 10 mg skammtur af ezetimíbi til 3,4-faldrar (á bilinu 2,3- til 7,9-faldrar) aukningar á meðaltalsflatarmáli undir ferli (AUC) fyrir heildarmagn ezetimíbs samanborið við heilbrigðan samanburðarhóp sem fékk ezetimíb eitt sér í annarri rannsókn (n=17). Í annarri rannsókn hafði sjúklingur sem hafði farið í nýrnaígræðslu, var með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi og fékk cíklósporín og mörg önnur lyf, 12-falt meiri útsetningu fyrir heildarmagni ezetimíbs samanborið við samhliða samanburðarhópa sem fengu ezetimíb eitt sér. Í tveggja tímabila víxlrannsókn hjá tólf heilbrigðum þátttakendum, olli dagleg gjöf á 20 mg af ezetimíbi í 8 daga með stökum 100 mg skammti af cíklósporíni á degi 7 að meðaltali 15% aukningu á AUC fyrir cíklósporín (á bilinu 10% lækkun til 51% hækkun) samanborið við stakan 100 mg skammt af cíklósporíni einu sér. Samanburðarrannsókn á áhrifum samtímisgjafar ezetimíbs á útsetningu fyrir cíklósporíni hjá nýrnaígræðslusjúklingum hefur ekki verið gerð. Gæta skal varúðar þegar byrjað er að nota Nustendi samhliða cíklósporíni. Fylgjast skal með þéttni cíklósporíns hjá sjúklingum sem fá Nustendi og cíklósporín (sjá kafla 4.4).

Kólestryramín

Samhliða gjöf kólestryramíns lækkaði meðaltal AUC fyrir heildarmagn ezetimíbs (ezetimíb ásamt ezetimíb glúkúróníði) um það bil 55%. Þessi milliverkun getur hugsanlega dregið úr stigvaxandi lækkun á LDL-kólesteróli þegar Nustendi er bætt við kólestryramín (sjá kafla 4.2).

Ferjumiðlaðar lyfjamilliverkanir

In vitro rannsóknir á lyfjamilliverkunum benda til þess að bempedósýra, virkt umbrotsefni hennar og glúkúróníðform séu ekki hvarfefni algengra lyfjaferja, að undanskildu bempedósýruglúkúróníði sem er OAT3 hvarfefni.

Próbenesíð

Próbenesíð, sem er hemill á glúkúróníðsamtengingu, var rannsakað til að meta hugsanleg áhrif slíkra hemla á lyfjahvörf bempedósýru. Gjöf á 180 mg af bempedósýru með próbenesíði við jafnvægi olli 1,7-faldri aukningu á AUC fyrir bempedósýru og 1,9-faldri aukningu á AUC fyrir virkt umbrotsefni bempedósýru (ESP15228). Þessar hækkunir eru ekki klínískt mikilvægar og hafa ekki áhrif á skammtaráðleggingar.

Áhrif einstakra efnispátta Nustendi á önnur lyf

Statín

Lyfjahvarfamilliverkanir á milli 180 mg af bempedósýru og 40 mg af simvastatíni, 80 mg af atorvastatíni, 80 mg af pravastatíni og 40 mg af rosuvastatíni voru metnar í klínískum rannsóknum. Gjöf á stökum 40 mg skammti af simvastatíni með 180 mg af bempedósýru við jafnvægi leiddi til 2-faldrar aukningar á útsetningu fyrir simvastatínsýru. Í ljós komu 1,4- til 1,5-faldar hækkunir á AUC fyrir atorvastatín, pravastatín og rosuvastatín (gefin sem stakir skammtar) og/eða helstu umbrotsefnum þeirra þegar þau voru gefin samtímis 180 mg af bempedósýru. Meiri hækkun kom í ljós þegar þessi statín voru gefin samtímis 240 mg skammti af bempedósýru sem er hærri skammtur en meðferðarskammtur (supra-therapeutic) (sjá kafla 4.4).

Engar klínískt marktækar lyfjahvarfamilliverkanir komu í ljós við samtímisgjöf ezetimíbs og atorvastatíns, simvastatíns, pravastatíns, lovastatíns, flúvastatíns eða rósuvastatíns.

Ferjumiðlaðar lyfjamilliverkanir

Bempedósýra og glúkúróníð þess valda veikri hömlun á OATP1B1 og OATP1B3 við klínískt mikilvæga þéttni. Samtímisgjöf Nustendi með lyfjum sem eru hvarfefni OATP1B1 eða OATP1B3 (þ.e. bósentani, fimasartani, asunaprevíri, glekaprevíri, grazoprevíri, voxilaprevíri og statínum eins og atorvastatíni, pravastatíni, flúvastatíni, pitvastíni, rósuvastíni og simvastatíni [sjá kafla 4.4]) getur leitt til aukinnar plasmabéttni þessara lyfja.

Bempedósýra hamlar OAT2 *in vitro*, sem er hugsanlega verkunarhátturinn sem er ábyrgur fyrir minniháttar hækkunum á kreatíníni og þvagsýru í sermi (sjá kafla 4.8). Hömlun bempedósýru á OAT2 getur einnig aukið plasmabéttni lyfja sem eru hvarfefni OAT2. Bempedósýra getur einnig valdið veikri hömlun á OAT3 við klínískt mikilvæga þéttni.

Segavarnarlyf

Samhliða gjöf ezetimíbs (10 mg einu sinni á dag) hafði engin marktæk áhrif á aðgengi warfaríns og prótrombín tíma í rannsókn hjá tólf heilbrigðum fullorðnum körlum. Hins vegar bárust tilkynningar eftir markaðssetningu um hækkað INR hjá sjúklingum sem höfðu fengið ezetimíb til viðbótar við warfarín eða flúindíón.

Ef Nustendi er bætt við warfarín, önnur kúmarín segavarnarlyf eða flúindíón, skal hafa viðeigandi eftirlit með INR (sjá kafla 4.4).

Aðrar rannsakaðar milliverkanir

Bempedósýra hafði engin áhrif á lyfjahvörf noretindróns/etinýlestradíóls getnaðarvarnarlyfja til inntöku. Í klínískum rannsóknum á milliverkunum hafði ezetimíb engin áhrif á lyfjahvörf ethinýlestradíóls og levonorgestrels getnaðarvarnarlyfja til inntöku. Bempedósýra hafði engin áhrif á lyfjahvörf eða lyfhrif metformíns.

Í klínískum rannsóknum á milliverkunum hafði ezetimíb engin áhrif á lyfjahvörf dapsons, dextrómetorfans, digoxíns, glipizíðs, tolbutamíðs eða midazolams við samtímisgjöf.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki má nota Nustendi á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Nustendi á meðgöngu. Dýrarannsóknir með bempedósýru hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Þar sem bempedósýra dregur úr nýmyndun kólesteróls og hugsanlega úr nýmyndun annarra kólesterólafleiða sem nauðsynlegar eru fyrir eðlilegan þroska fósturs, getur Nustendi valdið fósturskaða þegar það er gefið þunguðum konum. Hætta skal notkun Nustendi áður en notkun getnaðarvarnar er hætt eða um leið og þungun er staðfest (sjá kafla 4.3).

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort bempedósýra/umbrotsefni eða ezetimíb/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Vegna möguleikans á alvarlegum aukaverkunum eiga konur sem taka Nustendi ekki að hafa barn á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Nustendi (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Nustendi á frjósemi manna. Á grundvelli dýrarannsóknna er ekki gert ráð fyrir áhrifum á æxlun eða frjósemi við notkun Nustendi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Nustendi hefur lítil áhrif hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur eða notkun véla skal hafa í huga að tilkynnt hefur verið um sundl vegna bempedósýru og ezetimíbs (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um er þvagsýrudreyri (4,7%) og hægðatregða (4,7%).

Í samantekt klínískra rannsókna á bempedósýru með samanburði við lyfleysu, hættu fleiri sjúklingar sem fengu bempedósýru meðferðinni vegna vöðvakrampa (0,7% samanborið við 0,3%), niðurgangs (0,5% samanborið við < 0,1%), verkja í útlimum (0,4% samanborið við 0) og ógleði (0,3% samanborið við 0,2%) samanborið við lyfleysu, þrátt fyrir að munurinn á milli bempedósýru og lyfleysu hafi ekki verið marktækur.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun Nustendi eru sýndar í töflu 1 og eru flokkaðar eftir líffæraflokki og tíðni. Allar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um vegna bempedósýru eða ezetimíbs hafa einnig verið lagðar fram til að veita ítarlegra yfirlit yfir aukaverkanir Nustendi.

Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkun

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðniflokkar
Aukaverkanir með Nustendi		
Blóð og eitlar	Blóðleysi Lækkun á blóðrauða	Algengar
Efnaskipti og næring	Þvagsýrudreyri ^a	Algengar
	Minnkuð matarlyst	Algengar
Taugakerfi	Sundl Höfuðverkur	Algengar
Æðar	Háþrýstingur	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti	Algengar
Meltingarfæri	Hægðatregða Niðurgangur Kviðverkir Ógleði Munnþurrkur Uppþemba Magabólga	Algengar
Lifur og gall	Hækkun á lifrarprófum ^b	Algengar
Stoðkerfi og bandvefur	Bakverkur Vöðvakrampar Vöðvaverkir Verkir í útlimum Liðverkir	Algengar
Nýru og þvagsfæri	Hækkun kreatíníns í blóði	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta Þróttleysi	Algengar
Aðrar aukaverkanir með bempedósýru		
Efnaskipti og næring	Þvagsýrugigt	Algengar
Lifur og gall	Hækkun aspartat amínótransferasa	Algengar
	Hækkun alanín amínótransferasa	Sjaldgæfar
Nýru og þvagsfæri	Hækkun á þvagefni í blóði Lækkun á gaukulsúnarhraða	Sjaldgæfar
Aðrar aukaverkanir með ezetimíbi		
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	Ofnæmi, þ.m.t. útbrot, ofsakláði, bráðaofnæmi og ofsabjúgur	Tíðni ekki þekkt
Geðræn vandamál	Þunglyndi	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Náladofi ^c	Tíðni ekki þekkt
Æðar	Hitakóf	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði	Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Meltingartruflun Vélindabakflæði	Sjaldgæfar
	Brisbólga	Tíðni ekki þekkt

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðniflokkar
Lifur og gall	Hækkun á aspartat amínótransferasa Hækkun á alanín amínótransferasa Hækkun á gamma glútamýltransferasa	Sjaldgæfar
	Lifrabólga Gallsteinar Gallblöðrubólga	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð	Kláði ^c	Sjaldgæfar
	Regnbogaroði	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og bandvefur	Hækkun á kreatínínasa (CPK) í blóði	Algengar
	Verkir í hálsi Vöðvaslappleiki ^c	Sjaldgæfar
	Vöðvakvilli/rákvöðvalýsa	Tíðni ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Brjóstverkur Verkur Útlægur bjúgur ^c	Sjaldgæfar

- Þvagsýrudreyri felur í sér þvagsýrudreyra og hækkun þvagsýru í blóði
- Hækkun á lifrarprófum fela í sér hækkun á lifrarprófum og óeðlileg lifrarpróf
- Aukaverkanir af samtímisgjöf ezetimíbs og statíns

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukin þvagsýra í sermi

Aukning á þvagsýru í sermi af völdum Nustendi er hugsanlega vegna hömlunar á OAT2 í nýrnapiplum af völdum bempedósýru (sjá kafla 4.5). Meðalaukning á þvagsýru sem nam 0,6 mg/dl (35,7 míkromól/l) samanborið við upphafsgildið kom fram við notkun Nustendi í viku 12. Hækkun á þvagsýru í sermi kom venjulega fram á fyrstu 4 vikum meðferðar og gekk til baka að upphafsgildi eftir að meðferð var hætt. Ekki var tilkynnt um þvagsýrugigt við notkun Nustendi. Í samantekt rannsókna á bempedósýru með samanburði við lyfleysu var tilkynnt um þvagsýrugigt hjá 1,4% sjúklinga sem fengu meðferð með bempedósýru og 0,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í báðum meðferðarhópnum var líklegra að sjúklingar sem tilkynntu um þvagsýrugigt hefðu sögu um þvagsýrugigt og/eða upphafsbéttni þvagsýru hærri en ULN (sjá kafla 4.4).

Áhrif á kreatínín í sermi og þvagefni í blóði

Nustendi eykur kreatínín í sermi og þvagefni í blóði. Meðalhækkun á kreatíníni í sermi sem nam 0,02 mg/dl (1,8 míkromól/l) og meðalhækkun á þvagefni í blóði sem nam 2,7 mg/dl (1,0 mmól/l) samanborið við upphafsgildi kom fram við notkun Nustendi í viku 12. Hækkun á kreatíníni í sermi og þvagefni í blóði kom venjulega fram á fyrstu 4 vikum meðferðar, helst stöðug og gekk til baka að upphafsgildi eftir að meðferð var hætt.

Slíkar hækkunir á kreatíníni í sermi geta verið tengdar hömlun bempedósýru á OAT2-háðri nýrnapipluseytingu kreatíníns (sjá kafla 4.5), sem sýnir fram á milliverkun milli lyfs og innlægs hvarfefnis og virðist ekki gefa til kynna versnandi nýrnastarfsemi. Íhuga skal þessi áhrif þegar breytingar á áætlaðri kreatínínúthreinsun eru túlkaðar hjá sjúklingum sem fá meðferð með Nustendi, einkum hjá sjúklingum með sjúkdóma eða sem fá lyf sem krefjast eftirlits með áætlaðri kreatínínúthreinsun.

Hækkun lifrarentsíma

Tilkynnt var um hækkun lifrartransamínasa (ASAT og/eða ALAT) sem námu $\geq 3 \times$ ULN hjá 2,4% sjúklinga sem fengu Nustendi samanborið við engan sjúkling sem fékk lyfleysu. Í fjórum klínískum samanburðarránsóknum með bempedósýru var tíðni hækkunar ($\geq 3 \times$ ULN) á gildum lifrartransamínasa (ASAT og/eða ALAT) 0,7% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með bempedósýru og 0,3% fyrir lyfleysu. Í klínískum samanburðarránsóknum á samsetningu með ezetimíbi sem var gefið samhliða statíni, var tíðni samfelldra hækkana ($\geq 3 \times$ ULN) á gildum lifrartransamínasa 1,3% hjá

sjúklingum sem fengu meðferð með ezetimíbi sem gefið var ásamt statínum og 0,4% hjá sjúklingum sem fengu statín ein og sér. Þessar hækkunir á transamínösum við notkun bempedósýru eða ezetimíbs voru ekki tengdar öðrum vísbendingum um truflun á starfsemi lifrar (sjá kafla 4.4).

Lækkun á blóðrauða

Í samantekt samanburðarrannsóknar við lyfleysu með bempedósýru kom fram lækkun á blóðrauða frá upphafsgildi sem var ≥ 20 g/l og $<$ eðlileg neðri mörk (LLN) hjá 4,6% sjúklinga í bempedósýruhópnum samanborið við 1,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Tilkynt var um lækkun á blóðrauða sem var meiri en 50 g/l og $<$ eðlileg neðri mörk sem átti sér stað með svipuðum hraða í bempedósýru- og lyfleysuhópnum (0,2% samanborið við 0,2%, í sömu röð). Þessi lækkun á blóðrauða kom venjulega fram á fyrstu 4 vikum meðferðar og gekk til baka að upphafsgildi eftir að meðferð var hætt. Hjá sjúklingum sem höfðu eðlilegt blóðrauðagildi í upphafi fór blóðrauðagildi undir eðlileg neðri mörk meðan á meðferðinni stóð hjá 1,4% í bempedósýruhópnum og 0,4% í lyfleysuhópnum. Tilkynt var um blóðleysi hjá 2,5% sjúklinga sem fengu meðferð með bempedósýru og 1,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í tilviki ofskömmunar á að veita sjúklingnum einkenameðferð og hefja stuðningsmeðferð eftir þörfum.

Bempedósýra

Skammtar allt að 240 mg/dag (1,3-faldur samþykktur ráðlagður skammtur) hafa verið gefnir í klínískum rannsóknum án vísbendinga um skammtatakmarkandi eiturverkanir. Engar aukaverkanir komu fram í dýrarrannsóknum við útsetningu sem var allt að 14-föld útsetning hjá sjúklingum sem fengu 180 mg af bempedósýru einu sinni á dag.

Ezetimíb

Í klínískum rannsóknum olli gjöf á ezetimíbi, 50 mg/dag handa 15 heilbrigðum þátttakendum í allt að 14 daga, eða 40 mg/dag handa 18 sjúklingum með frumkomna kólesterólhækkun í allt að 56 daga, ekki aukningu á tíðni aukaverkana. Hjá dýrum sáust engin eiturverkanir eftir staka skammta til inntöku sem námu 5000 mg/kg af ezetimíbi hjá rottum og músum og 3000 mg/kg hjá hundum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blóðfitulækkandi lyf, í blöndum, ATC-flokkur: C10BA10

Verkunarháttur

Nustendi inniheldur bempedósýru og ezetimíb, tvö LDL-kólesteról lækkandi efnasambönd með samverkandi verkunarhætti. Nustendi dregur úr hækkuðu LDL-kólesteróli með tvöfaldri hömlun á nýmyndun kólesteróls í lifur og frásogi kólesteróls í þörmum.

Bempedósýra

Bempedósýra er hemill á adenósínþrífosfat sítratlyasa (ACL) sem dregur úr LDL-kólesteróli með því að hindra nýmyndun kólesteróls í lifur. ACL er ensímuppstreymi (enzyme upstream) HMG-CoA redúktasa í nýmyndunarferli kólesteróls. Bempedósýra þarf virkjun á CoA fyrir tilstilli asýl-CoA

tengiánsíms 1 (ACSVL1) með mjög langri keðju í ETC-1002-CoA. ACSVL1 er aðallega tjáð í lifur en ekki beinagrindarvöðvum. Hömlun á ACL fyrir tilstilli ETC-1002-CoA dregur úr nýmyndun kólesteróls í lifur og lækkar LDL-kólesteról í blóði með aukinni tjáningu (upregulation) á LDL viðtökum. Að auki hefur hömlun á ACL fyrir tilstilli ETC-1002-CoA í för með sér samhliða bælingu á nýmyndun fitusýra í lifur.

Ezetimíb

Ezetimíb dregur úr kólesteróli í blóði með því að hindra frásog kólesteróls í smáþörmum. Sýnt hefur verið fram á að marksameind ezetimíbs er sterólferjan, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), sem tekur þátt í upptöku kólesteróls og fytósteróls í þörmum. Ezetimíb staðsetur sig við rákabrún smáþarmanna og hamlar frásogi kólesteróls, sem dregur úr flutningi kólesteróls úr þörmum til lifrar.

Lyfhrif

Gjöf á bempedósýru og ezetimíbi einu sér og í samsettri meðferð með öðrum blóðfitubreytandi lyfjum dregur úr LDL-kólesteróli, non-HDL-kólesteróli, apólípóprótíni B (apó B) og heildarkólesteróli hjá sjúklingum með kólesterólhækkun eða blandaða blóðfituröskun.

Klínískar rannsóknir á bempedósýru tóku einnig til sjúklinga með sykursýki vegna þess að sjúklingar með sykursýki eru í aukinni hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar. Í undirhópi sjúklinga með sykursýki sáust lægri gildi HbA1c samanborið við lyfleysu (að meðaltali 0,2%). Hjá sjúklingum án sykursýki sást enginn munur á HbA1c á milli bempedósýru og lyfleysu og enginn munur var á tíðni blóðsykursfalls.

Raflífeðlisfræði hjartans

QT rannsókn hefur verið gerð á bempedósýru. Eftir gjöf á 240 mg skammti (1,3-földum samþykktum ráðlögðum skammti) lengdi bempedósýra ekki QT-bilið að neinu marki.

Áhrif ezetimíbs eða samsettrar meðferðar með Nustendi á QT-bil hafa ekki verið metin.

Verkun og öryggi

Sýnt hefur verið fram á að ezetimíb 10 mg dregur úr tíðni hjarta- og æðasjúkdóma. Áhrif bempedósýru á sjúkdóms- og dánartíðni tengdri hjarta og æðum hafa ekki verið ákvörðuð.

Verkun Nustendi var metin í næmisgreiningu á 301 sjúklingi sem fékk meðferð í rannsókn 1002-053. Þessi greining útilokaði öll gögn frá 3 rannsóknarsetrum (81 sjúklingi) vegna kerfisbundins skorts á meðferðarheldni sjúklinga í öllum fjórum meðferðunum. Rannsóknin var fjögurra arma, fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind 12 vikna rannsókn með samhliða hópum hjá sjúklingum með mikla áhættu tengda hjarta og æðum og blóðfituhækkun. Sjúklingum var slembiraðað 2:2:2:1 og fengu annað hvort Nustendi til inntöku í skammtinum 180 mg/10 mg á dag (n=86), bempedósýru 180 mg á dag (n=88), ezetimíb 10 mg á dag (n=86) eða lyfleysu einu sinni á dag (n=41) sem viðbót við hámarks þolanlega statínmeðferð. Hámarks þolanleg statínmeðferð gat falið í sér aðra skammtaáætlun fyrir statín heldur en daglegan skammt eða ekkert statín. Sjúklingum var lagskipt samkvæmt hættu tengdri hjarta og æðum og upphafsstyrks statíns. Sjúklingar sem fengu 40 mg á dag eða hærri skammta af simvastatíni voru útilokaðir frá rannsókninni.

Jafnvægi var á lýðfræðilegum eiginleikum og upphafseinkennum sjúkdómsins á milli rannsóknararmanna. Í heildina var meðalaldur í upphafi 64 ár (á bilinu: 30 til 87 ár), 50% voru ≥ 65 ára, 50% voru konur, 81% voru hvítir, 17% voru svartir, 1% voru asískir og 1% af öðrum kynþætti. Við slembiröðun fengu 61% sjúklinga á Nustendi, 69% sjúklinga á bempedósýru, 63% sjúklinga á ezetimíbi og 66% sjúklinga á lyfleysu meðferð með statíni; 36% sjúklinga á Nustendi, 35% sjúklinga á bempedósýru, 29% sjúklinga á ezetimíbi og 41% sjúklinga á lyfleysu fengu statínmeðferð með miklum styrkleika. Meðalgildi LDL-kólesteróls í upphafi rannsóknarinnar var 149,7 mg/dl (3,9 mmól/l). Flestir sjúklingar (94%) luku rannsókninni.

Nustendi olli marktækri lækkun á LDL-kólesteróli frá upphafsgildi fram að viku 12 samanborið við lyfleysu (-38,0%; 95% CI: -46,5%; -29,6%; $p < 0,001$). Hámarksáhrif til lækkunar LDL-kólesteróls komu fram strax í viku 4 og verkunin hélst meðan á rannsókninni stóð. Nustendi olli einnig marktækri lækkun á non-HDL-kólesteróli, apó B og heildarkólesteróli (sjá töflu 2).

Tafla 2: Meðferðaráhrif Nustendi á blóðfitubreytur hjá sjúklingum með mikla áhættu tengda hjarta og æðum og blóðfituhækkun sem voru á bakgrunnsmeðferð með statíni (hlutfallsleg meðalbreyting frá upphafsgildi að viku 12)

	Nustendi 180 mg/10 mg n=86	Bempedósýra 180 mg n=88	Ezetímíð 10 mg n=86	Lyfleysa n=41
LDL-kólesteról, n	86	88	86	41
LS meðaltal (SE)	-36,2 (2,6)	-17,2 (2,5)	-23,2 (2,2)	1,8 (3,5)
non-HDL-kólesteról, n	86	88	86	41
LS meðaltal (SE)	-31,9 (2,2)	-14,1 (2,2)	-19,9 (2,1)	1,8 (3,3)
apó B, n	82	85	84	38
LS meðaltal (SE)	-24,6 (2,4)	-11,8 (2,2)	-15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
Heildarkólesteról, n	86	88	86	41
LS meðaltal (SE)	-26,4 (1,9)	-12,1 (1,8)	-16,0 (1,6)	0,7 (2,5)

apó B=apólípóprótín B; LS=minnstu kvaðratar; SE=staðalskekka

Bakgrunnsstatín: atorvastatín, lovastatín, pitavastatín, pravastatín, rosuvastatín, simvastatín.

Gjöf bempedósýru til viðbótar við bakgrunnsmeðferð með ezetimíði

Rannsókn 1002-048 var fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, 12 vikna samanburðarrannsókn við lyfleysu þar sem lagt var mat á verkun bempedósýru samanborið við lyfleysu við lækkun LDL-kólesteróls þegar því var bætt við ezetimíð hjá sjúklingum með hækkað LDL-kólesteról, sem höfðu sögu um statínóþol og þöndu ekki meira en lágsta samþykktu upphafsskammt statíns. Rannsóknin tók til 269 sjúklinga sem var slembiraðað 2:1 til að fá annað hvort bempedósýru (n=181) eða lyfleysu (n=88) sem viðbót við 10 mg af ezetimíði daglega í 12 vikur.

Í heildina var meðalaldur í upphafi rannsóknarinnar 64 ár (á bilinu: 30 til 86 ár), 55% voru ≥ 65 ára, 61% voru konur, 89% voru hvítir, 8% voru svartir, 2% voru asískir og 1% af öðrum kynþætti. Meðalgildi LDL-kólesteróls í upphafi rannsóknarinnar var 127,6 mg/dl (3,3 mmól/l). Við slembiröðun voru 33% sjúklinga sem fengu bempedósýru á statínmeðferð með lágstu samþykktu eða lágri skömmtum samanborið við 28% þeirra sem fengu lyfleysu. Þegar sjúklingum á bakgrunnsmeðferð með ezetimíði var gefin bempedósýra, olli það marktækri lækkun á LDL-kólesteróli frá upphafsgildi fram að viku 12 samanborið við lyfleysu og ezetimíð ($p < 0,001$). Gjöf á bempedósýru samhliða bakgrunnsmeðferð með ezetimíði olli einnig marktækri lækkun á non-HDL-kólesteróli, apó B og heildarkólesteróli (sjá töflu 3).

Tafla 3: Meðferðaráhrif bempedósýru samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með óþol fyrir statíni sem voru á bakgrunnsmeðferð með ezetimíbi (hlutfallsleg meðalbreyting frá upphafsgildi að viku 12)

	Rannsókn 1002-048 (N=269)	
	Bempedósýra 180 mg + bakgrunns ezetimíb 10 mg n=181	Lyfleysa + bakgrunns ezetimíb 10 mg n=88
LDL-kólesteról ^a , n	175	82
LS meðaltal	-23,5	5,0
non-HDL-kólesteról ^a , n	175	82
LS meðaltal	-18,4	5,2
apó B ^a , n	180	86
LS meðaltal	-14,6	4,7
Heildarkólesteról ^a , n	176	82
LS meðaltal	-15,1	2,9

apó B=apólípóprótín B; LS=minnstu kvaðratar.

Bakgrunnsstatín: atorvastatín, simvastatín, rosuvastatín, pravastatín, lovastatín

a. Hlutfallsleg breyting frá upphafsgildi var greind með því að nota greiningu á samdreifni (ANCOVA), þar sem tölfræðilegir undirhópar fyrir meðferð og slembiröðun voru þættir og færð breyta fyrir upphafsgildi blóðfitu var skýrð breyta.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Nustendi hjá öllum undirhópum barna við meðferð á kólesterólhækkun (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Nustendi

Aðgengi Nustendi tafla var svipað og fyrir stakar töflur sem gefnar voru samhliða. C_{max} gildi fyrir bempedósýru og virka umbrotsefni þess (ESP15228) voru svipuð milli lyfjaformanna, en C_{max} gildi fyrir ezetimíb og ezetimíb glúkúróníð voru u.þ.b. 13% og 22% lægri fyrir Nustendi miðað við stakar töflur sem gefnar voru samhliða. Miðað við svipað heildarmagn útsetningar fyrir ezetimíbi og ezetimíb glúkúróníði (samkvæmt mælingu á AUC) er ólíklegt að 22% lægra C_{max} hafi klíniska þýðingu.

Engar klínískt marktækar lyfjahvarfamilliverkanir sáust þegar ezetimíb var gefið samhliða bempedósýru. Heildarmagn ezetimíbs (ezetimíbs og glúkúróníðforms þess) og AUC og C_{max} fyrir ezetimíb glúkúróníð jukust um það bil 1,6- og 1,8-falt, í sömu röð, þegar stakur skammtur af ezetimíbi var tekinn með bempedósýru við jafnvægi. Þessi aukning er líklega vegna hömlunar bempedósýru á OATP1B1, sem hefur í för með sér minnkaða upptöku lifrar og í kjölfarið minnkað brotthvarf ezetimíb glúkúróníðs. Hækkunir á AUC og C_{max} fyrir ezetimíb voru innan við 20%.

Bempedósýra

Lyfjahvarfaupplýsingar benda til þess að bempedósýra frásogist með miðgildistímanum 3,5 klst. að hámarksstyrk þegar það er gefið sem Nustendi 180 mg töflur. Lyfjahvarfabreytur bempedósýru eru sýndar sem meðaltal [staðalfrávik (SD)] nema annað sé tekið fram. Líta má á bempedósýru sem forlyf sem virkjað er innanfrumu fyrir tilstilli ACSVL1 yfir í ETC-1002-CoA. Eftir gjöf margra skammta hjá sjúklingum með kólesterólhækkun í blóði var C_{max} við jafnvægi 24,8 (6,9) míkrogrömm/ml og AUC við jafnvægi 348 (120) míkrogrömm·klst./ml. Lyfjahvörf bempedósýru við jafnvægi voru venjulega línuleg á bilinu 120 mg til 220 mg. Engar tímaháðar breytingar urðu á lyfjahvörfum bempedósýru eftir endurtekna gjöf af ráðlögðum skammti og jafnvægi fyrir bempedósýru náðist eftir 7 daga. Meðaluppsöfnunarhlutfall bempedósýru var um það bil 2,3-falt.

Ezetimíb

Eftir inntöku frásogast ezetimíb hratt og er að stórum hluta samtengt við lyfjafræðilega virkt fenólglukúróníð (ezetimíb-glúkúróníð). Meðaltal C_{max} næst innan 1 til 2 klukkustunda fyrir ezetimíb-glúkúróníð og 4 til 12 klukkustunda fyrir ezetimíb. Ekki er hægt að ákvarða nýtingu ezetimíbs þar sem efnasambandið er nánast óleysanlegt í vatnskenndum miðli sem hentar til inndælingar. Ezetimíb fer í gegnum víðtæka lifrar-þarma hringrás þar sem margir toppar koma í ljós fyrir ezetimíb.

Áhrif matar

Eftir að Nustendi var gefið heilbrigðum einstaklingum samhliða fituríkum, hitaeiningaríkum morgunverði var AUC fyrir bempedósýru og ezetimíb sambærilegt og við fastandi ástand. Fæðuneysla leiddi til 30% lækkunar á C_{max} fyrir bempedósýru og 12% lækkunar á C_{max} fyrir ezetimíb samanborið við fastandi ástand. Fæðuneysla leiddi til 12% lækkunar á AUC og 42% lækkunar á C_{max} fyrir ezetimíb-glúkúróníð samanborið við fastandi ástand. Þessi áhrif matar eru ekki talin hafa klíníska þýðingu.

Dreifing

Bempedósýra

Dreifingarrúmmál bempedósýru (V/F) var 18 l. Prótínbinding bempedósýru, glúkúróníða hennar og virks umbrotsefnis, ESP15228, í plasma var 99,3%, 98,8% og 99,2%, í sömu röð. Bempedósýra skiptist ekki inn í rauð blóðkorn.

Ezetimíb

Ezetimíb er bundið 99,7% við plasmaprótín hjá mönnum og ezetimíb-glúkúróníð er bundið 88% til 92% við plasmaprótín hjá mönnum.

Umbrot

Bempedósýra

In vitro rannsóknir á milliverkunum og umbroti benda til þess að bempedósýra, virkt umbrotsefni hennar og glúkúróníðform séu ekki umbrotin af og hindri hvorki né örvi sýtókróm P450 ensím.

Helsta brotthvarfsleið bempedósýru er með umbroti yfir í asýlglukúróníð. Bempedósýru er einnig breytt á viðsnúanlegan hátt í virkt umbrotsefni (ESP15228) byggt á aldó-ketó reduktasavirkni frá lifur hjá mönnum sem sést *in vitro*. Meðalhluftall AUC fyrir umbrotsefni/móðurlyf í plasma fyrir ESP15228 eftir gjöf endurtekinna skammta var 18% og hélst stöðugt yfir tíma. Bæði bempedósýru og ESP15228 er breytt *in vitro* í óvirkar glúkúróníðafleiður fyrir tilstilli UGT2B7. Bempedósýra, ESP15228 og samtengd form þeirra greindust í plasma, þar sem bempedósýra var meginhlutinn (46%) af $AUC_{0-48klst.}$ og glúkúróníð þess var næststærsti hlutinn (30%). ESP15228 var 10% af $AUC_{0-48klst.}$ í plasma og glúkúróníð þess var 11%.

C_{max} og AUC við jafnvægi fyrir jafnvirka virka umbrotsefni (ESP15228) bempedósýru hjá sjúklingum með kólesterólhækkun í blóði var 3,0 (1,4) míkrogrömm/ml og 54,1 (26,4) míkrogrömm·klst./ml, í sömu röð. Líklegt er að ESP15228 hafi átt lítilsháttar þátt í klínískri heildarvirkni bempedósýru byggt á altækri útsetningu og lyfjahvörfum.

Ezetimíb

Í forklínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á að ezetimíb örvar ekki sýtókróm P450 lyfjaumbrotsensímín. Engar klínískt marktækar lyfjahvarfamilliverkanir hafa komið í ljós á milli ezetimíbs og lyfja sem vitað er að umbrotna fyrir tilstilli sýtókrómanna P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 og 3A4 eða N-asetýltransferasa. Ezetimíb umbrotnar aðallega í smáþörmum og lifur með glúkúróníðtengingu (II. stigs efnahvarfi) og útskilst með galli í kjölfarið. Lágmarks oxunarumbrot (I. stigs efnahvarf) hefur sést hjá öllum tegundum sem metnar hafa verið. Ezetimíb og ezetimíb-glúkúróníð eru helstu lyfjaafleiddu efnasamböndin sem greinast í plasma og eru um það bil 10% til 20% og 80% til 90% af heildarmagni lyfsins í plasma, í sömu röð. Brotthvarf ezetimíbs og ezetimíb-glúkúróníðs úr plasma er hægt og vísbendingar eru um verulega lifrar-þarma hringrás.

Brotthvarf

Bempedósýra

Úthreinsun bempedósýru við jafnvægi (CL/F), ákvörðuð út frá þýðisgreiningum á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með kólesterólhækkun í blóði, var 12,1 ml/mín. eftir skömmtun einu sinni á dag.

Úthreinsun óbreyttrar bempedósýru um nýru var innan við 2% af heildarúthreinsun.

Meðalhelmingunartími (staðalfrávik) bempedósýru hjá mönnum var 19 (10) klukkustundir við jafnvægi.

Eftir gjöf á stökum 240 mg skammti af bempedósýru til inntöku (1,3-földum samþykktum ráðlögðum skammti) fannst 62,1% af heildarskammtinum (bempedósýra og umbrotsefni hennar) í þvagi, einkum sem asýlglúkúróníð blandprótín bempedósýru, og 25,4% fannst í hægðum. Minna en 5% af gefnum skammti skildist út sem óbreytt bempedósýra með hægðum og þvagi samanlagt.

Ezetímíð

Eftir að þátttakendum var gefið til inntöku 14C-ezetímíð (20 mg) var heildarmagn ezetímíðs (ezetímíðs og ezetímíð glúkúróníðs) u.þ.b. 93% af heildargeislavirkninni í plasma. Um það bil 78% af gefinni geislavirkni fundust í hægðum og 11% í þvagi, á 10 daga söfnunartímabilinu. Eftir 48 klukkustundir var engin greinanleg geislavirkni í plasma. Helmingunartími ezetímíðs og ezetímíð-glúkúróníðs er u.þ.b. 22 klukkustundir.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Bempedósýra

Lyfjahvörf bempedósýru voru metin í lyfjahvarfagreiningum á þýði sem gerðar voru á samantekt gagna úr öllum klínískum rannsóknum (n=2.261) til að meta áhrif nýrnastarfsemi á AUC fyrir bempedósýru við jafnvægi og í stakskammta lyfjahvarfarannsókn hjá einstaklingum með nýrnastarfsemi á mismunandi stigi. Samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi var meðalútsetning fyrir bempedósýru um það bil 1,4-falt (90% PI: 1,3; 1,4) hærrí hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi, og 1,9-falt (90% PI: 1,7; 2,0) hærrí hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi; í stakskammta rannsókn var AUC bempedósýru aukið 2,4-falt hjá sjúklingum (n=5) með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín./1,73 m²) samanborið við þá sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi. Klínískar rannsóknir á Nustendi tóku ekki til sjúklinga með nýrnabilun á lokastigi sem voru í skilun (sjá kafla 4.4).

Ezetímíð

Eftir gjöf á stökum 10 mg skammti af ezetímíði handa sjúklingum með alvarlegan nýrnasjúkdóm (n=8; meðaltal CrCl ≤ 30 ml/mín./1,73 m²), var meðal AUC fyrir heildarmagn ezetímíðs aukið u.þ.b. 1,5-falt samanborið við heilbrigða þátttakendur (n=9). Þessi niðurstaða er ekki talin klínískt marktæk. Annar sjúklingur í rannsókninni hafði 12-falda útsetningu fyrir heildarmagn ezetímíðs (eftir að hafa farið í nýrnaígræðslu og fengið mörg lyf, þ.m.t. cýklósporín).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með meðferð með Nustendi hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi vegna óþekktra áhrifa af aukinni útsetningu fyrir ezetímíði.

Bempedósýra

Lyfjahvörf bempedósýru og umbrotsefnis hennar (ESP15228) voru rannsökuð hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi eða væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh A eða B) eftir stakan skammt (n=8/hópur). Samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, lækkaði

meðal C_{max} um 11% og AUC um 22% fyrir bempedósýru, hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi og hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi lækkaði C_{max} um 14% og AUC um 16%. Ekki er gert ráð fyrir að þetta leiði til minni verkunar. Bempedósýra var ekki rannsökuð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C).

Ezetimíb

Eftir stakan 10 mg skammt af ezetimíbi var meðal AUC fyrir heildarmagn ezetimíbs aukið um það bil 1,7-falt hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh A), samanborið við heilbrigða þátttakendur. Í 14 daga, fjölskammta rannsókn (10 mg á dag) hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh B), var meðal AUC fyrir heildarmagn ezetimíbs u.þ.b. 4-falt á degi 1 og degi 14 samanborið við heilbrigða þátttakendur.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Bempedósýra

Af 3.621 sjúkling sem fékk meðferð með bempedósýru í samanburðarrannsóknum með lyfleysu voru 2.098 (58%) > 65 ára. Enginn heildarmunur á öryggi eða verkun kom fram á milli þessara sjúklinga og yngri sjúklinga.

Aldur, kyn eða kynþáttur höfðu ekki áhrif á lyfjahvörf bempedósýru. Líkamsþyngd var tölfraðilega marktæk skýribreyta. Lægsti fjórðungur líkamsþyngdar (< 73 kg) tengdist um það bil 30% meiri útsetningu. Aukning á útsetningu var ekki klínískt marktæk og ekki er mælt með aðlögun skammta á grundvelli þyngdar.

Ezetimíb

Öldrunarlækningar

Í fjölskammta rannsókn með ezetimíbi þar sem 10 mg var gefið einu sinni á dag í 10 daga, var plasmabéttni heildarmagns ezetimíbs um það bil tvöfalt hærri hjá eldri (≥ 65 ára) heilbrigðum þátttakendum samanborið við yngri þátttakendur. LDL-kólesteról lækkun og öryggissnið er sambærilegt hjá öldruðum og ungum þátttakendum sem fengu meðferð með ezetimíbi.

Kyn

Plasmabéttni fyrir heildarmagn ezetimíbs er örlítið hærri (u.þ.b. 20%) hjá konum en körlum. LDL-kólesteról lækkun og öryggissnið er sambærilegt hjá körlum og konum sem fengu meðferð með ezetimíbi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Nustendi

Samhliða gjöf bempedósýru með skömmtum af ezetimíbi handa rottum við altæka heildarútsetningu sem nam > 50-faldri klínískri útsetningu hjá mönnum breytti ekki eiturefnafræðilegu sniði hvorki fyrir bempedósýru né ezetimíbi. Bempedósýra í samsettri meðferð með ezetimíbi breytti ekki verkunarsniði fyrir áhrif bempedósýru eða ezetimíbs á þroska fósturvísis og fósturs.

Bempedósýra

Staðlað prófakerfi fyrir rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeftni hefur ekki greint stökkbreytandi eða litningaskemmandi verkanir af bempedósýru. Í ævilöngum rannsóknum á krabbameinsvaldandi verkun hjá nagdýrum jók bempedósýra tíðni æxla í lifrarfrumum og frumubúum skjaldkirtils hjá karlkyns rottum og lifrarfrumuæxla hjá karlkyns músum. Þar sem þetta eru æxli sem koma oft fram í ævilöngum lífgreiningum hjá nagdýrum og verkunarháttur æxlismyndunar er afleiddur af virkjun PPAR-alfa viðtaka sem eru sértækir fyrir nagdýr, er talið að þessi æxli bendi ekki til áhættu hjá mönnum.

Aukin þyngd lifrar og ofvöxtur í lifrarfrumum kom eingöngu fram hjá rottum og gekk til baka að hluta til eftir eins mánaðar bataferli með ≥ 30 mg/kg/dag eða 4-faldri útsetningu hjá mönnum við 180 mg. Afturkræfar, óskaðlegar breytingar á rannsóknarstofubreytum sem bentu til þessara áhrifa á lifur, fækkun rauðra blóðkorna og storkupátta og hækkun á þvagefni í blóði og kreatíníni, komu fram hjá báðum tegundum við þolanlega skammta. Mörk engra merkjanlegra, skaðlegra áhrifa (NOAEL) fyrir aukaverkanir í þessum langtíma rannsóknum var 10 mg/kg/dag hjá rottum og 60 mg/kg/dag hjá öpum og tengdust útsetningu sem var lægri en og 15-föld útsetning hjá mönnum við 180 mg.

Bempedósýra hafði ekki vansköpunarvaldandi áhrif eða eiturverkanir á fósturvísa eða fóstur hjá unगाfullum kaninum í skömmtum allt að 80 mg/kg/dag eða sem nam 12-faldri altækri útsetningu hjá mönnum við 180 mg. Hjá unगाfullum rottum sem fengu bempedósýru 10, 30 og 60 mg/kg/dag við líffæramyndun kom fram fækkun á lífvænlegum fósturum og minnkuð líkamsþyngd fósturs við ≥ 30 mg/kg/dag eða 4-falda altæka útsetningu hjá mönnum við 180 mg. Aukin tíðni tilvika er tengjast beinagrind fósturs (bogin herðablöð og rifbein) komu fram við alla skammta við útsetningu sem var lægri en altæk útsetning hjá mönnum við 180 mg. Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá unगाfullum rottum sem fengu 5, 10, 20 og 30 mg/kg/dag af bempedósýru alla meðgönguna og við mjólkurgjöf var sýnt fram á skaðleg áhrif á móður við ≥ 20 mg/kg/dag og skerðingu á fjölda lifandi unga og lifun unga, skerðingu á vexti, námi og minni unga við ≥ 10 mg/kg/dag við útsetningu hjá móður sem nam 10 mg/kg/dag, sem er minna en útsetning hjá mönnum við 180 mg.

Þegar karlkyns og kvenkyns rottur fengu bempedósýru fyrir mökun og að meðgöngudegi 7 hjá kvendýrum leiddi það til breytinga á tímgunarhring, fækkunar gulbúa og hreiðrana við ≥ 30 mg/kg/dag án áhrifa á frjósemi karl- eða kvendýra eða mælipátta fyrir sáðfrumur við 60 mg/kg/dag (4 og 9-falda altæka útsetningu hjá mönnum við 180 mg, í sömu röð).

Ezetimíb

Dýrarrannsóknir á langvinnum eiturverkunum ezetimíbs greindu engin marklíffæri fyrir eiturverkanir. Hjá hundum sem fengu meðferð í fjórar vikur með ezetimíbi ($\geq 0,03$ mg/kg/dag) jókst þéttni kólesteróls í gallblöðrugalli um stuðulinn 2,5 til 3,5. Í eins árs rannsókn hjá hundum sem fengu skammta allt að 300 mg/kg/dag, sást hins vegar ekki aukin tíðni gallsteina eða annarra áhrifa á lifur og gall. Mikilvægi þessara gagna fyrir menn er ekki þekkt. Ekki er hægt að útiloka að hætta á gallsteinamyndun sé tengd lækningalegri notkun ezetimíbs.

Í rannsóknum á samhliða lyfjagjöf með ezetimíbi og statínum voru eiturverkanirnar sem komu fram einkum þær sem venjulega tengjast statínum. Sumar eiturverkanir voru meira áberandi en þær sem komu fram við meðferð með statínum einum sér. Þetta er rakið til lyfjahvarfa- og lyfhrifafræðilegra milliverkana við samhliða lyfjameðferð. Vöðvakvilli kom einungis fram hjá rottum eftir útsetningu fyrir skömmtum sem voru nokkrum sinnum hærri en meðferðarskammtur fyrir menn (u.þ.b. 20-falt AUC fyrir statín og 500 til 2.000-falt AUC fyrir virka umbrotsefnið).

Í röð *in vivo* og *in vitro* prófana hafði ezetimíb, gefið eitt sér eða samtímis statínum, engar eiturverkanir á erfðaeefni. Langtímaprófanir á krabbameinsvaldandi áhrifum ezetimíbs voru neikvæðar.

Ezetimíb hafði engin áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum og reyndist ekki vera vansköpunarvaldandi hjá rottum eða kaninum eða hafa áhrif á þroska fyrir eða eftir fæðingu. Ezetimíb fór yfir fylgju hjá unगाfullum rottum og kaninum sem fengu marga skammta sem námu 1.000 mg/kg/dag. Samhliða gjöf ezetimíbs og statína var ekki vansköpunarvaldandi hjá rottum. Hjá unगाfullum kaninum kom í ljós nokkur fjöldi vanskapana í beinagrind (samruna á brjóstþryggjar- og rófuliðum, fækkun rófuliða). Samhliðagjöf ezetimíbs og lovastatíns leiddi til fósturdauða.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeynhýdrat
Örkristallaður sellulósi (E460)
Natríumsterkjuglýkólat (tegund A)
Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)
Magnesíumsterat (E470b)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
Natríumlárlílsúlfat (E487)
Póvídón (K30) (E1201)

Filmuhúð

Pólý(vínýlalkóhól) vatnsrofið að hluta til (E1203)
Talkúm (E553b)
Títantvíoxíð (E171)
Indígókarmín álsetlitarefni (E132)
Glýseról mónókaprýlókapat
Natríumlárlílsúlfat (E487)
Skærblátt FCF álsetlitarefni (E133)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

36 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pólývínýlklóríð (PVC)/PCTFE/álþynnur.
Pakkningar sem innihalda 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 eða 100 filmuhúðaðar töflur.
Pólývínýlklóríð (PVC)/PCTFE/álþynnur rifgataðar stakskammta þynnupakkningar.
Pakkningar sem innihalda 10 x 1, 50 x 1 eða 100 x 1 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1424/001 - 011

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27/03/2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Nustendi 180 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur
bempedósýra / ezetimíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 180 mg af bempedósýru og 10 mg af ezetimíð.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

10 filmuhúðaðar töflur

14 filmuhúðaðar töflur

28 filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

84 filmuhúðaðar töflur

90 filmuhúðaðar töflur

98 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

10 x 1 filmuhúðuð tafla

50 x 1 filmuhúðuð tafla

100 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich,
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1424/001 10 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1424/007 14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1424/002 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1424/003 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1424/008 84 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1424/004 90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1424/005 98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1424/006 100 filmuhúðaðar töflur
EU/1/20/1424/009 10 x 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/20/1424/010 50 x 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/20/1424/011 100 x 1 filmuhúðuð tafla

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Nustendi 180 mg/10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Nustendi 180 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur
bempedósýra / ezetimíb

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Daiichi-Sankyo (firmamerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Nustendi 180 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur
bempedósýra / ezetimíb



Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Nustendi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Nustendi
3. Hvernig nota á Nustendi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nustendi
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Nustendi og við hverju það er notað

Upplýsingar um Nustendi og hvernig það virkar

Nustendi er lyf sem dregur úr magni „slæma“ kólesterólsins (einnig kallað „LDL-kólesteról“), sem er ein tegund af fitu, í blóðinu.

Nustendi inniheldur tvö virk efni sem lækka kólesterólið á tvo vegu:

- bempedósýra dregur úr framleiðslu kólesteróls í lifur og eykur brotnám LDL-kólesteróls úr blóði;
- ezetimíb virkar í þörmunum með því að draga úr magni kólesteróls sem frásogast úr fæðunni.

Við hverju Nustendi er notað

Nustendi er gefið fullorðnum með frumkomna kólesterólhækkun eða blandaða blóðfituröskun, sem eru sjúkdómar sem valda háu kólesteróli í blóði. Það er gefið til viðbótar við kólesteróllækkandi mataræði.

Nustendi er gefið:

- ef þú hefur notað statín (eins og simvastatín sem er mikið notað lyf sem meðhöndlar hátt kólesteról) ásamt ezetimíbi og það lækkar ekki LDL-kólesterólið nægjanlega;
- ef þú hefur notað ezetimíb og það lækkar ekki LDL-kólesterólið nægjanlega;
- til að koma í staðinn fyrir bempedósýru og ezetimíb ef þú hefur notað þessi lyf sem aðskildar töflur.

2. Áður en byrjað er að nota Nustendi

Ekki má nota Nustendi:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir bempedósýru, ezetimíbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- ef þú ert þunguð;
- ef þú ert með barn á brjósti;
- ef þú tekur meira en 40 mg af simvastatíni á dag (annað lyf sem notað er til að lækka kólesteról);
- með statíni ef þú ert með lifrarkvilla.
- Nustendi inniheldur ezetimíb. Þegar Nustendi er gefið samhliða statíni, skaltu einnig lesa upplýsingarnar sem eiga við um ezetimíb í fylgiseðlinum fyrir þetta tiltekna statín.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Nustendi er notað:

- ef þú hefur fengið þvagsýrugigt;
- ef þú ert með alvarlega nýrnakvilla;
- ef þú ert með miðlungs eða alvarlega lifrarkvilla. Ekki er mælt með Nustendi í þessu tilviki.

Læknirinn þarf að láta framkvæma blóðrannsókn áður en þú byrjar að taka Nustendi ásamt statíni. Það er gert til þess að kanna hversu vel lifrin starfar.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglungum yngri en 18 ára Nustendi. Notkun Nustendi hefur ekki verið rannsökuð hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Nustendi

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Einkum skaltu láta lækninn vita ef þú tekur lyf með einhverjum af eftirtöldum virkum efnum:

- atorvastatín, flúvastatín, pítavastatín, pravastatín, rósúvastatín, símvastatín (notuð til að lækka kólesteról og eru þekkt sem statín).
Hættan á vöðvasjúkdómi getur aukist þegar statín og Nustendi eru tekin samhliða. Láttu lækninn tafarlaust vita af óútskýrðum vöðvaverkjum, eymslum eða máttleysi.
- bósentan (notað til að meðhöndla sjúkdóm sem kallast lungnaháprýstingur).
- fimasartan (notað við háum blóðþrýstingi og hjartabilun).
- asunaprevír, glecaprevír, grazoprevír, voxilaprevír (notuð við lifrabólgu C).
- fenófíbrat (einnig notað til að lækka kólesteról).
Engar upplýsingar eru tiltækar um áhrif þess að nota Nustendi með kólesteróllækkandi lyfjum sem kallast fíbröt.
- cíklósporín (oft notað hjá sjúklingum sem hafa fengið líffæraígræðslu).
- kólestryamín (einnig notað til að lækka kólesteról), vegna þess að það hefur áhrif á verkun ezetimíbs.
- lyf til að koma í veg fyrir blóðtappa, svo sem warfarín og asenókuaról, flúindíón og fenprókúmon.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki má nota lyfið við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð, þar sem það getur hugsanlega skaðað ófætt barn. Ef þú verður þunguð á meðan þú tekur lyfið skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn og hætta töku Nustendi.

- **Meðganga**

Áður en meðferð hefst skaltu staðfesta að þú sért ekki þunguð og að þú notir örugga getnaðarvörn, samkvæmt ráðleggingum læknisins. Ef þú notar getnaðarvarnartöflur og færð niðurgang eða uppköst sem vara í meira en 2 daga, þarftu að nota aðra getnaðarvörn (t.d. smokka, hettu) í 7 daga eftir að einkennin ganga til baka.

Ef þú fyrirhugar þungun eftir að meðferð með Nustendi er hafin, skaltu láta lækninn vita, þar sem breyta þarf meðferðinni.

- **Brjóstgjöf**

Ekki taka Nustendi ef þú ert með barn á brjósti því ekki er vitað hvort Nustendi berst í mjólk.

Akstur og notkun véla

Nustendi hefur lítil áhrif hæfni til aksturs og notkunar véla.

Sumir einstaklingar geta þó fengið svima eftir að hafa tekið Nustendi. Forðastu að aka eða nota vélar ef þú heldur að viðbragðsgeta þín sé skert.

Nustendi inniheldur laktósa og natríum

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er notað.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Nustendi

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein tafla einu sinni á dag.

Ef þú tekur kólestryramín skaltu taka Nustendi annað hvort að minnsta kosti 2 klukkustundum áður eða að minnsta kosti 4 klukkustundum eftir töku kólestryramíns.

Gleypu töfluna heila með mat eða á milli mála.

Ef notaður er stærri skammtur af Nustendi en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækninn eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að taka Nustendi

Ef þú tekur eftir því að þú hefur gleymt:

- skammti þegar langt er liðið á daginn, skaltu taka skammtinn sem gleymdist og taka næsta skammt á venjulegum tíma næsta dag.
- skammti gærdagsins, skaltu taka töfluna á venjulegum tíma og sleppa skammtinum sem gleymdist.

Ef hætt er að nota Nustendi

Ekki má hætta að nota Nustendi án samþykkis læknisins, þar sem kólesterólíð getur hækkað aftur.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum (tíðni ekki þekkt):

- vöðvaverkir eða máttleysi
- gulleit húð og augu, kviðverkir, dökkt þvag, bólgnir ökkjar, minnkuð matarlyst og þreyta sem gæti verið merki um lifrarkvilla
- ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. útbrot og ofsakláði; upphleyp rauð útbrot, stundum með skotskífulaga húðskemmdum (regnbogaróði)
- gallsteinar eða bólga í gallblöðru (sem getur valdið kviðverkjum, ógleði, uppköstum), bólga í brisi, oft með miklum kviðverkjum
- fækkun blóðflagna sem getur valdið marblettum/blæðingum (blóðflagnafæð)

Aðrar aukaverkanir geta komið fyrir með eftirfarandi tíðni:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- minnkaður blóðrauði (prótín í rauðum blóðkornum sem bera súrefni)
- aukið magn þvagsýru í blóði, þvagsýrugigt
- minnkuð matarlyst
- sundl, höfuðverkur
- hár blóðþrýstingur
- hósti
- hægðatregða, niðurgangur, kviðverkir
- ógleði
- munnþurrkur
- uppþemba og vindgangur, bólga í magaslímhúð (magabólga)
- niðurstöður blóðrannsóknna gefa til kynna óeðlilegt ástand í lifur
- vöðvakrampar, vöðvaverkir, verkir í öxlum, fótleggjum eða handleggjum, bakverkir, blóðrannsóknir sýna hækkaðan kreatínínasa (rannsóknarstofuprófun á vöðvaskemmdum), vöðvaslappleiki, liðverkir
- hækkað kreatínín og þvagefni í blóði (rannsóknarstofuprófun á nýrnastarfsemi)
- óvenjuleg þreyta eða máttleysi

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- hitakóf
- verkur í efri hluta maga, brjóstsviði, meltingartruflun
- kláði
- bólga í fótum eða höndum
- verkur í hálsi, verkur í brjósti, verkur
- minnkaður gauksúlunarhraði (mælikvarði á starfsemi nýrna)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- náladofi
- þunglyndi
- mæði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Nustendi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Nustendi inniheldur

- Virku efnin eru bempedósýra og ezetimíb. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 180 mg af bempedósýru og 10 mg af ezetimíbi.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - laktósaeinhýdrat (sjá neðst í kafla 2 undir „Nustendi inniheldur laktósa og natríum“)
 - örkristallaður sellulósi (E460)
 - natríumsterkjuglýkólat (tegund A) (sjá neðst í kafla 2 undir „Nustendi inniheldur laktósa og natríum“)
 - hýdroxýprópýlsellulósi (E463)
 - magnesíumsterat (E470b)
 - vatnsfrí kísilkvoða (E551)
 - natríumlárlsúlfat (E487) (sjá neðst í kafla 2 undir „Nustendi inniheldur laktósa og natríum“)
 - póvídón (K30) (E1201)
 - Pólý(vínýlalkóhól) vatnsrofið að hluta (E1203), talkúm (E553b), títantvíoxíð (E171), indígókarmín álsetlitarefni (E132), glýseról mónókaprýlókapat, skærblátt FCF álsetlitarefni (E133)

Lýsing á útliti Nustendi og pakkningastærðir

Filmuhúðaðar töflur eru bláar, sporöskjulaga, með ígreypu „818“ á annarri hliðinni og „ESP“ á hinni hliðinni. Stærð töflu: 15 mm × 7 mm × 5 mm.

Nustendi fæst í plast/álþynnum í öskjum með 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 eða 100 filmuhúðuðum töflum eða þynnupakkningum fyrir staka skammta í öskjum með 10 x 1, 50 x 1 eða 100 x 1 filmuhúðaðri töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar í þínu landi.

Markaðsleyfishafi

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Þýskaland

Framleiðandi

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A

Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

България

Daiichi Sankyo Europe GmbH

тел.: +49-(0) 89 7808 0

Česká republika

Zentiva, k.s.

Tel: +420 267 241 111

Danmark

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tlf: +49-(0) 89 7808 0

Deutschland

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Eesti

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Ελλάδα

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Τηλ: +49-(0) 89 7808 0

España

Daiichi Sankyo España, S.A.

Tel: +34 91 539 99 11

France

Daiichi Sankyo France S.A.S.

Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60

Hrvatska

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Ireland

Daiichi Sankyo Ireland Ltd

Tel: +353-(0) 1 489 3000

Ísland

Daiichi Sankyo Europe GmbH

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

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Lietuva

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A

Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

Magyarország

Daiichi Sankyo Europe GmbH

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

Malta

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Nederland

Daiichi Sankyo Nederland B.V.

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

Norge

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tlf: +49-(0) 89 7808 0

Österreich

Daiichi Sankyo Austria GmbH

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

Polska

Daiichi Sankyo Europe GmbH

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

Portugal

Daiichi Sankyo Portugal, Unip. LDA

Tel: +351 21 4232010

România

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Slovenija

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Tel: +49-(0) 89 7808 0

Slovenská republika

Zentiva, a.s.

Tel: +421 2 3918 3010

Suomi/Finland

Daiichi Sankyo Europe GmbH

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

Pessi fylgiseðill var síðast uppfærður {mánuður ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.