

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nustendi 180 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg bempedoiinihappoa ja 10 mg etsetimibiä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 180 mg/10 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 71,6 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Sininen soikea kalvopäällysteinen tabletti, koko noin 15,00 mm × 7,00 mm × 5,00 mm. Tabletin yhdellä puolella on kaiverrus ”818” ja toisella puolella ”ESP”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia ja sekamuotoinen dyslipidemia

Nustendi on tarkoitettu aikuisille, joilla on primäärinen (heterotsygoottinen familiaalinen tai ei-familiaalinen) hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen dyslipidemia, ruokavalion ohella:

- yhdessä statiinin kanssa potilaille, joiden LDL (pienihiheksinen lipoproteiini) -kolesterolipitoisuus ei pienene tavoitetasolle suurimmalla siedetyllä statiiniannoksella ja etsetimibillä (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4)
- yksinään potilaille, jotka eivät siedä statiinia tai joille statiini on vasta-aiheinen ja joiden LDL-kolesterolipitoisuus ei pienene tavoitetasolle pelkästään etsetimibillä
- potilaille, jotka saavat jo bempedoiinihapon ja etsetimibin yhdistelmää erillisinä tabletteina statiinin kanssa tai ilman sitä.

Sydän- ja verisuonitauti

Nustendi on tarkoitettu LDL-kolesterolipitoisuuden pienentämiseen kardiovaskulaarisen riskin vähentämiseksi aikuisille, joilla on vakiintunut ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti tai suuri riski sairastua siihen, muiden riskitekijöiden korjaamisen ohella:

- potilaille, jotka saavat suurinta siedettyä statiiniannosta ja joiden tauti ei pysy riittävästi hallinnassa siihen lisätyllä etsetimibihoidolla, tai
- potilaille, jotka eivät siedä statiinia tai joille statiini on vasta-aiheinen ja joiden tauti ei pysy riittävästi hallinnassa etsetimibihoidolla, tai
- potilaille, jotka saavat jo bempedoiinihapon ja etsetimibin yhdistelmää erillisinä tabletteina.

Tutkimustulokset valmisteiden vaikutuksista LDL-kolesteroliin ja sydän- ja verisuonitapahtumiin sekä valmisteiden vaikutuksista eri populaatioissa, ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Nustendin suositeltu annos on yksi kalvopäällysteinen 180 mg/10 mg:n tabletti kerran päivässä.

Käyttö yhdessä sappihappoja sitovan aineen kanssa

Nustendi on otettava vähintään kaksi tuntia ennen sappihappoja sitovan aineen antoa tai vähintään neljä tuntia sen jälkeen.

Samanaikainen simvastatiinihoito

Kun Nustendia käytetään samanaikaisesti simvastatiinin kanssa, simvastatiinin enimmäisannos on 20 mg vuorokaudessa (tai 40 mg vuorokaudessa potilailla, joilla on vaikea hyperkolesterolemia ja suuri kardiovaskulaaristen komplikaatioiden riski, jotka eivät ole saavuttaneet hoitotavoitetta pienemmällä annoksella ja joilla hyötyjen odotetaan olevan mahdollisia riskejä suuremmat) (ks. kohdat 4.4. ja 4.5).

Erityispopulasryhmät

Vanhukset

Annosta ei ole tarpeen muuttaa vanhuksilla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²), ja dialyysipotilaista, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, on vain vähän tietoa (ks. kohta 5.2). Näillä potilailla haittavaikutusten lisäseuranta voi olla tarpeen Nustendin käytön aikana (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus A). Nustendi-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea (Child-Pughin luokitus B) tai vaikea (Child-Pughin luokitus C) maksan vajaatoiminta, koska suurentuneen etsetimibialtistumisen vaikutuksia ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Nustendin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Kalvopäällysteiset tabletit otetaan suun kautta aterian yhteydessä tai aterioiden välillä. Tabletit on nieltävä kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus (ks. kohta 4.6).
- Imetys (ks. kohta 4.6).
- Samanaikainen käyttö simvastatiinin kanssa, kun simvastatiiniannos on > 40 mg vuorokaudessa (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).
- Nustendin ja statiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on aktiivinen maksasairaus tai joiden seerumin transaminaasiarvot ovat pysyvästi koholla ilman tiedossa olevaa syytä.
- Kun Nustendia käytetään samanaikaisesti statiinin kanssa, lue kyseisen statiinilääkkeen valmisteyhteenveto.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Statiinien samanaikaisen käytön aiheuttama myopatian riski

Bempedoiinihappo suurentaa plasman statiinipitoisuutta (ks. kohta 4.5). Statiinit saattavat toisinaan aiheuttaa myopatiaa. Harvinaisissa tapauksissa myopatia voi ilmetä rhabdomyolyyysinä. Siihen saattaa liittyä myoglobiinurian aiheuttama munuaisten äkillinen vajaatoiminta, ja se voi johtaa kuolemaan. Etsetimibin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu hyvin harvoja myopatia- ja rhabdomyolyyisitapauksia. Useimmat potilaat, joilla esiintyi rhabdomyolyyysiä, käyttivät statiinia samanaikaisesti etsetimibin kanssa.

Potilaita, jotka saavat Nustendia statiinilääkitystä täydentävänä hoitona, on tarkkailtava suuriin statiiniannoksiin liittyvien haittavaikutusten varalta. Kaikille potilaille, jotka saavat Nustendia statiinin lisäksi, on kerrottava suurentuneesta myopatian riskistä, ja heitä on pyydyttävä ilmoittamaan heti selittämättömästä lihaskivusta, -arkuudesta tai -heikkoudesta. Jos tällaisia oireita ilmenee, kun potilas saa Nustendi-hoitoa ja statiinia, on harkittava saman tai vaihtoehtoisen statiinin pienempää enimmäisannosta tai Nustendi-hoidon lopettamista ja vaihtoehtoisen lipidilääkityksen aloittamista. Lipidipitoisuuksia ja haittavaikutuksia on seurattava huolellisesti. Jos myopatia vahvistetaan sillä, että kreatiiniкинаasin (CPK) pitoisuus on $> 10 \times$ normaaliarvon yläraja, Nustendin ja potilaan samanaikaisesti ottaman statiinin käyttö on lopetettava välittömästi.

Myosiittia, jossa kreatiiniкинаasin pitoisuus on $> 10 \times$ normaaliarvon yläraja, on ilmoitettu harvoin bempedoiinihapon ja peruslääkityksenä käytetyn 40 mg:n simvastatiiniannoksen yhteydessä. Nustendin kanssa ei saa käyttää yli 40 mg:n simvastatiiniannoksia (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Suurentunut seerumin virtsahappopitoisuus

Bempedoiinihappo saattaa suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta, sillä se estää OAT2-kuljettajaproteiinia munuaistiehyissä ja saattaa aiheuttaa tai pahentaa hyperurikemiaa ja laukaista kihdin potilailla, joilla on ollut aiemmin kihti tai joilla on taipumus kihtiin (ks. kohta 4.8). Nustendi-hoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee hyperurikemiaa ja kihdin oireita.

Kohonneet maksaentsyymiarvot

Kliinisissä tutkimuksissa bempedoiinihapon käytön yhteydessä on ilmoitettu maksaentsyymien alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) arvojen suurenemista tasolle $> 3 \times$ normaaliarvon yläraja. Tällaiset arvojen suurenemiset ovat olleet oireettomia eikä niihin ole liittynyt bilirubiiniarvon suurenemista tasolle $\geq 2 \times$ normaaliarvon yläraja tai kolestaasia. Arvot ovat palautuneet lähtötasolle hoitoa jatkettaessa tai hoidon lopettamisen jälkeen. Kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa potilaille annettiin etsetimibiä samanaikaisesti statiinin kanssa, on havaittu transaminaasiarvojen suurenemista ($\geq 3 \times$ normaaliarvon yläraja). Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen hoidon aloittamista. Nustendi-hoito on lopetettava, jos transaminaasiarvot pysyvät tasolla $> 3 \times$ normaaliarvon yläraja (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Munuaisten vajaatoiminta

Bempedoiinihapon käytöstä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ja dialyysipotilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, on vain vähän kokemusta (ks. kohta 5.2). Näillä potilailla haittavaikutusten lisäseuranta voi olla tarpeen Nustendin käytön aikana.

Maksan vajaatoiminta

Koska ei tiedetä, miten suurentunut etsetimibialtistuminen vaikuttaa potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus B ja C), Nustendia ei suositella näille potilaille (ks. kohta 5.2).

Fibraatit

Etsetimibin turvallisuutta ja tehoa fibraattien kanssa annettuna ei ole varmistettu. Jos sappikivitäutiä epäillään potilaalla, joka saa Nustendia ja fenofibraattia, on tehtävä sappirakon tutkimus, ja tämä hoito on lopetettava (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Siklosporiini

Varovaisuutta on noudatettava, jos Nustendi-hoito aloitetaan siklosporiinin käytön yhteydessä. Siklosporiinin pitoisuuksia on seurattava potilailla, jotka saavat Nustendia ja siklosporiinia (ks. kohta 4.5).

Antikoagulantit

Jos Nustendi lisätään varfariiniin, muihin kumariinia sisältäviin antikoagulantteihin tai fluindioniin, INR-arvoa on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.5).

Ehkäisy naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on annettava neuvontaa tehokkaista ehkäisymenetelmistä, ja tehokkaan ehkäisyn käyttö on aloitettava ennen hoidon aloittamista. Potilaille, jotka käyttävät suun kautta otettavia estrogeenipohjaisia ehkäisytabletteja, on kerrottava ehkäisytehon mahdollisesta heikkenemisestä, jos ripulia ja/tai oksentelua esiintyy. Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteys lääkäriin ja lopettamaan hoito, jos he suunnittelevat raskautta tai tulevat raskaaksi (ks. kohta 4.6).

Potilaat, joilla on suuri sydän- ja verisuonitaudin riski

Näyttöä bempedoiinihapon ja etsetimibin kiinteän yhdistelmävalmisteen käytöstä potilaille, joilla on suuri sydän- ja verisuonitaudin riski, on saatavana vain lipidiarvoja alentavan vaikutuksen osalta, koska kardiovaskulaaririskin pienenemistä primaaripreventiossa ei ole arvioitu etsetimibilla (ks. kohta 5.1).

Apuaineet

Nustendi sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per yksi 180 mg/10 mg:n vahvuinen kalvopäällysteinen tabletti (päiväannos) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nustendia koskevia farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Nustendin käyttöön mahdollisesti liittyvät yhteisvaikutukset määritetään niiden yhteisvaikutusten perusteella, jotka on havaittu bempedoiinihappoa tai etsetimibiä koskevissa tutkimuksissa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Nustendin yksittäisiin ainesosiin

Fibraatit

Samanaikainen fenofibraatin tai gemfibrotsiilin käyttö suurensi hieman etsetimibin kokonaispitoisuuksia (fenofibraatti noin 1,5-kertaiseksi ja gemfibrotsiili noin 1,7-kertaiseksi). Fenofibraatti saattaa lisätä kolesterolin erittymistä sappeen, mikä johtaa sappikivitäutiin. Koirilla tehdyssä prekliinisessä tutkimuksessa etsetimibi lisäsi kolesterolin määrää sappirakkosapessa (ks. kohta 5.3). Nustendi-hoitoon liittyvää litogeenistä riskiä ei voida sulkea pois.

Jos sappikivitautilia epäillään potilaalla, joka saa Nustendia ja fenofibraattia, on tehtävä sappirakon tutkimukset ja harkittava vaihtoehtoja lipidilääkitystä (ks. kohta 4.4).

Siklosporiini

Tutkimuksessa, johon osallistui kahdeksan potilasta, joille oli tehty munuaisensiirto ja joiden kreatiniinipuhdistuma oli > 50 ml/min vakaalla siklosporiiniannoksella, 10 mg:n kerta-annos etsetimibiä suurensi etsetimibin kokonaispitoisuuden käyrän alla olevan pinta-alan (AUC) keskimäärin 3,4-kertaiseksi (vaihteluväli 2,3–7,9-kertainen) verrattuna terveeseen verrokkiryhmään, joka osallistui toiseen tutkimukseen ja sai pelkkää etsetimibiä (n = 17). Toisessa tutkimuksessa munuaissiirtopotilaalla, jolla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ja joka sai siklosporiinia ja useita muita lääkevalmisteita, altistuminen etsetimibin kokonaispitoisuudelle oli 12-kertainen verrattuna verrokkeihin, jotka saivat samaan aikaan pelkkää etsetimibiä. Kaksijaksoisessa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 12 tervettä tutkimushenkilöä sai päivittäin 20 mg etsetimibiä kahdeksan päivän ajan ja 100 mg:n kerta-annoksen siklosporiinia päivänä 7. Siklosporiinin AUC-arvo suureni keskimäärin 15 prosenttia (vaihteluväli 10 prosentin pienenemisestä 51 prosentin suurenemiseen) verrattuna pelkkään 100 mg:n kerta-annokseen siklosporiinia. Kontrolloitu tutkimusta samanaikaisesti käytettävän etsetimibin vaikutuksesta siklosporiinialtistukseen munuaissiirtopotilailla ei ole tehty. Varovaisuutta on noudatettava, jos Nustendin käyttö aloitetaan siklosporiinin käytön yhteydessä. Siklosporiinin pitoisuuksia on seurattava potilailla, jotka saavat Nustendia ja siklosporiinia (ks. kohta 4.4).

Kolestyramiini

Samanaikainen kolestyramiinin käyttö pienensi etsetimibin kokonaispitoisuuden (etsetimibi + etsetimibiglukuronidi) keskimääräistä AUC-arvoa noin 55 prosenttia. Tämä yhteisvaikutus saattaa heikentää LDL-kolesteroliarvon pienenemistä tehostavaa vaikutusta, jonka Nustendin lisääminen kolestyramiinihoitoon saa aikaan (ks. kohta 4.2).

Kuljettajaproteiinivälitteiset yhteisvaikutukset

In vitro -yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, että bempedoiinihappo sekä sen aktiivinen aineenvaihduntatuote ja glukuronidimuoto eivät ole yleisesti kuvattujen lääkeaineiden kuljettajaproteiinien substraatteja, lukuun ottamatta bempedoiinihappoglukuronidia, joka on OAT3:n substraatti.

Probenesidi

Probenesidi on glukuronidikonjugaation estäjä. Sitä koskevan tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida näiden estäjien mahdollista vaikutusta bempedoiinihapon farmakokinetiikkaan. 180 mg:n bempedoiinihappoannos probenesidin vakaassa tilassa suurensi bempedoiinihapon AUC-arvon 1,7-kertaiseksi ja bempedoiinihapon aktiivisen metaboliitin (ESP15228) AUC-arvon 1,9-kertaiseksi. Nämä AUC-arvojen suurenemiset eivät ole kliinisesti merkittäviä, eivätkä ne vaikuta annossuosituksiin.

Nustendin yksittäisten ainesosien vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Statiinit

Kliinisissä tutkimuksissa arvioitiin 180 mg:n bempedoiinihappoannoksen ja 40 mg:n simvastatiiniannoksen, 80 mg:n atorvastatiiniannoksen, 80 mg:n pravastatiiniannoksen ja 40 mg:n rosuvastatiiniannoksen farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Simvastatiinihappoaltistus suureni kaksinkertaiseksi, kun simvastatiinin 40 mg:n kerta-annos otettiin bempedoiinihapon (180 mg, vakaa tila) kanssa. Kerta-annoksina annetun atorvastatiinin, pravastatiinin ja rosuvastatiinin ja/tai niiden päämetaboliittien AUC-arvot suurenvat 1,4–1,5-kertaisiksi, kun samanaikaisesti annettiin 180 mg bempedoiinihappoa. Tätä suurempaakin arvojen kohoamista on havaittu, kun näiden statiinien yhteydessä annettiin bempedoiinihapon hoitoannosta suurempi annos 240 mg (ks. kohta 4.4).

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun etsetimibin kanssa käytettiin atorvastatiinia, simvastatiinia, pravastatiinia, lovastatiinia, fluvastatiinia tai rosuvastatiinia.

Kuljettajaproteiinivälitteiset yhteisvaikutukset

Bempedoiinihappo ja sen glukuronidi estävät heikosti OATP1B1:tä ja OATP1B3:a kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina. Nustendin samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden, jotka ovat OATP1B1:n tai OATP1B3:n substraatteja (esim. bosentaani, fimasartaani, asunapreviiri, glekapreviiri, gratsopreviiri ja voksilapreviiri, ja statiinit, kuten atorvastatiini, pravastatiini, fluvastatiini, pitavastatiini, rosuvastatiini ja simvastatiini [ks. kohta 4.4]), kanssa voi suurentaa kyseisten lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa.

Bempedoiinihappo estää OAT2:ta *in vitro*, ja tämä mekanismi saattaa aiheuttaa vähäistä seerumin kreatiiniini- ja virtsahappopitoisuuksien suurenemista (ks. kohta 4.8). Lisäksi bempedoiinihapon OAT2:ta estävä vaikutus saattaa suurentaa sellaisten lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa, jotka ovat OAT2:n substraatteja. Bempedoiinihappo saattaa myös estää heikosti OAT3:a kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina.

Antikoagulantit

Etsetimibin (10 mg kerran päivässä) samanaikaisella käytöllä ei ollut merkittävää vaikutusta varfariinin biologiseen hyötyosuuteen ja protrombiiniaikaan tutkimuksessa, johon osallistui 12 tervettä aikuista miestä. Markkinoille tulon jälkeen on kuitenkin ilmoitettu INR-arvojen suurenemisesta potilailla, joilla etsetimibi lisättiin varfariini- tai fluindionihoitoon.

Jos Nustendi lisätään varfariinihoitoon, muihin kumariinia sisältäviin antikoagulantteihin tai fluindionihoitoon, INR-arvoa on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

Muut tutkitut yhteisvaikutukset

Bempedoiinihapolla ei ollut vaikutusta noretisteronia/etinyyliestradiolia sisältävien ehkäisytablettien farmakokinetiikkaan. Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa etsetimibillä ei ollut vaikutusta etinyyliestradiolia ja levonorgestreeliä sisältävien ehkäisytablettien farmakokinetiikkaan. Bempedoiinihapolla ei ollut vaikutusta metformiinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan.

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa etsetimibillä ei ollut samanaikaisesti käytettynä vaikutusta dapsonin, deksametorfaanin, digoksiinin, glipitsidin, tolbutamidin tai midatsolaamin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Nustendin käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Nustendin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Bempedoiinihappoa koskevissa eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Koska bempedoiinihappo vähentää kolesterolisynteesiä ja mahdollisesti muiden sikiön normaaliin kehitykseen tarvittavien kolesterolijohdannaisien synteesiä, Nustendi voi aiheuttaa haittaa sikiölle, jos sitä käytetään raskauden aikana. Nustendin käyttö on lopetettava ennen hedelmöitymistä tai heti, kun raskautta suunnitellaan tai raskaus todetaan (ks. kohta 4.3).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö bempedoiinihappo/metaboliitit tai etsetimibi/metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Nustendia käyttävät naiset eivät saa imettää mahdollisten vakavien haittavaikutusten vuoksi. Nustendin käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Nustendin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavissa tietoja. Eläinkokeiden perusteella Nustendin ei odoteta vaikuttavan lisääntymiseen tai hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nustendilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on huomioitava, että huimausta on ilmoitettu bempedoiinihapon ja etsetimibin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät Nustendin käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset ovat hyperurikemia (4,7 %) ja ummetus (4,7 %).

Bempedoiinihapolla tehdyissä, primääristä hyperlipidemiaa koskevissa vaiheen 3 tutkimuksissa bempedoiinihappoa saaneet potilaat lopettivat tutkimuksen lumelääkettä saavia potilaita useammin lihaskouristusten (0,7 % bempedoiinihappoa saaneista potilaista ja 0,3 % lumelääkettä saaneista potilaista), ripulin (0,5 % vs. < 0,1 %), raajojen kivun (0,4 % vs. 0 %) ja pahoinvoinnin (0,3 % vs. 0,2 %) vuoksi, joskaan bempedoiinihapon ja lumelääkkeen erot eivät olleet merkittäviä.

Etsetimibin käytön yhteydessä ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia olivat lihassairaus, raskasmyrkyisyys, hepatiitti, yliherkkyys, anafylaksia, angioedeema, monimuotoinen punavihoittuma, sappikivitauti, sappirakkotulehdus, haimatulehdus ja trombosytopenia.

Taulukko haittavaikutuksista

Nustendin haittavaikutukset on esitetty elinluokan ja yleisyyden mukaan taulukossa 1. Kaikki muut haittavaikutukset, joita on ilmoitettu bempedoiinihapon (perustuvat primääristä hyperlipidemiaa koskevissa vaiheen 3 tutkimuksissa todettuihin ilmaantuvuuksiin ja CLEAR Outcomes -tutkimuksessa todettuihin, altistuksen suhteen mukautettuihin ilmaantuvuuksiin) tai etsetimibin käytön yhteydessä, on myös esitetty, jotta Nustendin haittavaikutusprofiilista saadaan kattava kuva.

Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset (kliiniset tutkimukset ja markkinoille tulon jälkeinen kokemus)

Elinluokka	Haittavaikutukset	Yleisyysluokitus
Nustendin haittavaikutukset		
Veri ja imukudos	Anemia Hemoglobiiniarvon pieneneminen	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperurikemia ^a	Yleinen
	Heikentynyt ruokahalu	Yleinen
Hermosto	Huimaus Päänsärky	Yleinen
Verisuonisto	Hypertensio	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Yleinen

Elinluokka	Haittavaikutukset	Yleisyyssluokitus
Ruoansulatuselimistö	Ummetus Ripuli Vatsakipu Pahoinvointi Suun kuivuus Ilmavaivat Mahatulehdus	Yleinen
Maksa ja sappi	Maksan toimintakokeiden arvojen suureneminen ^b	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu Lihaskouristukset Lihassärky Raajojen kipu Nivelsärky	Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet	Veren kreatiniiniarvon suureneminen	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys Voimattomuus	Yleinen
Muut bempedoiinihappoon liittyvät haittavaikutukset		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Kihti	Yleinen
	Painon lasku ^d	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	Aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen	Yleinen
	Alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Glomerulusten suodatusnopeuden pieneneminen	Yleinen
	Veren ureapitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen
Muut etsetimibiin liittyvät haittavaikutukset		
Veri ja imukudos	Trombosytopenia	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys, myös ihottuma, nokkosihottuma, anafylaksia ja angioedeema	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt	Masennus	Tuntematon
Hermosto	Tuntoaistimushäiriöt ^c	Tuntematon
Verisuonisto	Kuumat aallot	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Ylävatsavaivat Ruokatorven refluksitauti	Melko harvinainen
	Haimatulehdus	Tuntematon
Maksa ja sappi	Aspartaattiaminotransferaasin suureneminen Alaniiniaminotransferaasin suureneminen Gammaglutamyyliaminyltransferaasin suureneminen	Melko harvinainen
	Hepatiitti Sappikivitauti Sappirakkotulehdus	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina ^c	Melko harvinainen

Elinluokka	Haittavaikutukset	Yleisyysluokitus
	Monimuotoinen punavihoittuma	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Veren kreatiiniinipitoisuuden suureneminen	Yleinen
	Niskakipu Lihashäikkous ^c	Melko harvinainen
	Lihassairaus/rabdomyolyyysi	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Rintakipu Kipu Perifeerinen turvotus ^c	Melko harvinainen

- Hyperurikemia sisältää liiallisen virtsahapon määrän ja virtsahappopitoisuuden nousun
- Maksan toimintakokeiden arvojen suureneminen sisältää maksan toimintakokeiden arvojen suurenemisen ja maksan toimintakokeiden poikkeavat tulokset
- Etsetimibin haittavaikutukset, kun sitä käytetään yhdessä statiinin kanssa
- (CLEAR Outcomes -tutkimus) Painon laskua todettiin vain potilailla, joiden painoindeksi (BMI) oli lähtötilanteessa $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, ja kuukauden 36 kohdalla paino oli laskenut keskimäärin $-2,28 \text{ kg}$. Potilailla, joiden painoindeksi oli lähtötilanteessa $25 - < 30 \text{ kg/m}^2$, paino laski keskimäärin $< 0,5 \text{ kg}$. Potilailla, joiden painoindeksi oli lähtötilanteessa $< 25 \text{ kg/m}^2$, bempedoiinihappoon ei liittynyt keskimääräistä painon muutosta

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Suurentunut seerumin virtsahappopitoisuus

Nustendi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta mahdollisesti siksi, että bempedoiinihappo estää OAT2:ta munuaistiehyissä (ks. kohta 4.5). Virtsahappopitoisuuden keskimääräinen suureneminen $35,7 \text{ mikromoolia/l}$ ($0,6 \text{ mg/dl}$) lähtötasosta havaittiin Nustendin käytön yhteydessä viikolla 12. Seerumin virtsahappopitoisuuden suureneminen ilmeni yleensä neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana ja palautui lähtötasolle hoidon lopettamisen jälkeen. Nustendin käytön yhteydessä ei ilmoitettu kihtiä. Bempedoiinihapolla tehdyissä, primääristä hyperlipidemiaa koskeissa vaiheen 3 koskeissa tutkimuksissa kihtiä ilmoitettiin $1,4 \text{ prosentilla}$ bempedoiinihappoa saaneista potilaista ja $0,4 \text{ prosentilla}$ lumelääkettä saaneista potilaista. CLEAR Outcomes -tutkimuksessa bempedoiinihappohoitoa saaneiden potilaiden virtsahappopitoisuus oli suurentunut keskimäärin $47,6 \text{ mikromoolia/l}$ ($0,8 \text{ mg/dl}$) lähtötasosta kuukauden 3 kohdalla, ja kihtiä myös ilmoitettiin useammin bempedoiinihappohoitoa saaneilla potilailla ($3,1 \%$) kuin lumelääkettä saaneilla potilailla ($2,1 \%$). Kummassakin hoitoryhmässä potilailla, jotka ilmoittivat kihdistä, oli muita todennäköisemmin ollut aiemmin kihti, ja/tai virtsahapon lähtöpitoisuus oli lähtötilanteessa normaaliarvon ylärajan yläpuolella (ks. kohta 4.4).

Vaikutukset seerumin kreatiniinipitoisuuteen ja veren ureatyypeen

Nustendi suurentaa seerumin kreatiniinipitoisuutta ja veren ureatyyppiä (BUN). Seerumin kreatiniinipitoisuuden keskimääräinen suureneminen $1,8 \text{ mikromoolia/l}$ ($0,02 \text{ mg/dl}$) lähtötasosta ja BUN-arvon keskimääräinen suureneminen $1,0 \text{ mikromoolia/l}$ ($2,7 \text{ mg/dl}$) lähtötasosta havaittiin Nustendin käytön yhteydessä viikolla 12. Seerumin kreatiniinipitoisuuden ja BUN-arvon suureneminen ilmeni yleensä neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana, pysyi vakaana ja palautui lähtötasolle hoidon lopettamisen jälkeen. CLEAR Outcomes -tutkimuksessa bempedoiinihapon käytön yhteydessä havaittu seerumin kreatiniinipitoisuuden keskimääräinen suureneminen ($5,8 \text{ mikromoolia/l}$ ($0,066 \text{ mg/dl}$)) ja BUN-arvon keskimääräinen suureneminen ($0,82 \text{ mmol/l}$ ($2,3 \text{ mg/dl}$)) olivat samaa luokkaa.

Havaittu seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen saattaa liittyä siihen, että bempedoiinihappo estää kreatiniinin OAT2:sta riippuvaista eritystä munuaistiehyissä (ks. kohta 4.5). Kyseessä on lääkkeen ja endogeenisen substraatin välinen yhteisvaikutus, eikä se vaikuta viittaavan munuaisten toiminnan heikkenemiseen. Tämä vaikutus on huomioitava, kun tulkitaan muutoksia arvioidussa kreatiniinipuhdistumassa Nustendi-hoitoa saavilla potilailla ja erityisesti potilailla, joilla on sairauksia tai jotka käyttävät arvioidun kreatiniinipuhdistuman seurantaan edellyttäviä lääkevalmisteita.

Maksaentsyymiarvojen suureneminen

Maksan transaminaasiarvojen (ASAT ja/tai ALAT) suurenemista tasolle $\geq 3 \times$ normaaliarvon yläraja ilmoitettiin 2,4 prosentilla Nustendi-hoitoa saaneista potilasta, mutta ei yhdelläkään lumelääkettä saaneista potilaista. Neljässä bempedoiinihappolla tehdyssä, primääristä hyperlipidemiaa koskevissa vaiheen 3 tutkimuksissa maksan transaminaasiarvojen (ASAT ja/tai ALAT) suurenemista ($\geq 3 \times$ normaaliarvon yläraja) ilmeni 0,7 prosentilla bempedoiinihappoa saaneista potilaista ja 0,3 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista. Kontrolloiduissa kliinisissä yhdistelmätutkimuksissa, joissa etsetimibihoito aloitettiin yhtä aikaa statiinin kanssa, maksan transaminaasiarvot suurenivat ($\geq 3 \times$ normaaliarvon yläraja) 1,3 prosentilla potilaista, jotka saivat etsetimibiä ja statiineja, ja 0,4 prosentilla potilaista, jotka saivat pelkästään statiineja. Myös CLEAR Outcomes -tutkimuksessa maksan transaminaasiarvojen suurenemista tasolle $\geq 3 \times$ normaaliarvon yläraja esiintyi useammin bempedoiinihappohoitoa saaneilla potilailla (1,6 %) kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (1,0 %). Bempedoiinihapon tai etsetimibin käytön yhteydessä ilmenneeseen transaminaasiarvojen suurenemiseen ei liittynyt muuta näyttöä maksan toimintahäiriöstä (ks. kohta 4.4).

Hemoglobiiniarvojen pieneneminen

Bempedoiinihappolla tehdyissä, primääristä hyperlipidemiaa koskevissa vaiheen 3 tutkimuksissa hemoglobiinipitoisuus pieneni lähtötasosta ≥ 20 g/l ja alle normaaliarvon alarajan (LLN) 4,6 prosentilla potilaista bempedoiinihapporyhmässä ja 1,9 prosentilla potilaista lumelääkeryhmässä. Hemoglobiinipitoisuuden pienenemistä yli 50 g/l ja alle normaaliarvon alarajan ilmoitettiin yhtä paljon bempedoiinihapporyhmässä (0,2 %) kuin lumelääkeryhmässä (0,2 %). Hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen ilmeni yleensä neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana ja palautui lähtötasolle hoidon lopettamisen jälkeen. Niistä potilaista, joiden hemoglobiiniarvo oli normaali lähtötilanteessa, hemoglobiiniarvo pieneni alle normaalin alarajan hoidon aikana 1,4 prosentilla bempedoiinihapporyhmässä ja 0,4 prosentilla lumelääkeryhmässä. Primääristä hyperlipidemiaa koskevissa vaiheen 3 tutkimuksissa anemiamia ilmoitettiin 2,5 prosentilla bempedoiinihappoa saaneista potilaista ja 1,6 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista. CLEAR Outcomes -tutkimuksessa havaittiin samankaltaista hemoglobiiniarvojen pienenemistä, ja anemiamia myös ilmoitettiin useammin bempedoiinihappohoitoa saaneilla potilailla (4,7 %) kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (3,9 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa potilasta hoidetaan oireenmukaisesti, ja tukitoimia aloitetaan tarpeen mukaan.

Bempedoiinihappo

Kliinisissä tutkimuksissa annetut annokset ovat olleet enintään 240 mg vuorokaudessa (1,3 kertaa hyväksytty suositeltu annos), eikä viitteitä annosta rajoittavasta toksisuudesta ole ilmennyt. Haittatapahtumia ei havaittu eläinkokeissa, joissa eläimet altistuivat jopa 14 kertaa suuremmille annoksille kuin potilaat, jotka saavat 180 mg bempedoiinihappoa kerran vuorokaudessa.

Etsetimibi

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa 15 terveelle tutkimushenkilölle annettiin etsetimibiä 50 mg päivässä enintään 14 päivän ajan tai 18:lle primaarista hyperkolesterolemiaa sairastavalle potilaalle 40 mg päivässä enintään 56 päivän ajan, ei havaittu haittatapahtumien lisääntymistä. Eläimillä ei havaittu toksisuutta sen jälkeen, kun etsetimibiä annettiin suun kautta kerta-annoksena 5 000 mg/kg rotille ja hiirille ja 3 000 mg/kg koirille.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lipidejä muuntavien lääkeaineiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: C10BA10

Vaikutusmekanismi

Nustendi sisältää bempedoiinihappoa ja etsetimibiä. Näillä kahdella LDL-kolesterolia vähentävällä yhdisteellä on toisiaan täydentävät vaikutusmekanismit. Se pienentää suurentunutta LDL-kolesterolipitoisuutta estämällä kolesterolisynteesiä maksassa ja kolesterolin imeytymistä suolistossa.

Bempedoiinihappo

Bempedoiinihappo on adenosiinitrifosfaatti-sitraattilyaasin (ATP-sitraattilyaasin) estäjä, joka pienentää LDL-kolesterolin pitoisuutta estämällä kolesterolisynteesiä maksassa. ATP-sitraattilyaasi (ACL) on entsyymi, joka sijaitsee 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi-A-reduktaasista eli HMG-CoA-reduktaasista ylävirtaan kolesterolin biosynteesireitillä. Bempedoiinihappo edellyttää, että hyvin pitkäketjuinen asyyli-CoA-syntetaasi 1 (ACSVL1) aktivoi koentsyymi-A:n ETC-1002-CoA:ksi. ACSVL1 ilmenee pääasiassa maksassa eikä luustolihaksissa. ACL:n esto ETC-1002-CoA:lla vähentää kolesterolisynteesiä maksassa ja pienentää veren LDL-kolesterolipitoisuutta LDL-reseptorien voimistussäätelyllä. Lisäksi ETC-1002-CoA:n aiheuttama ACL:n estäminen johtaa samanaikaiseen maksan rasvahappojen biosynteesin suppressioon.

Etsetimibi

Etsetimibi pienentää veren kolesterolipitoisuutta estämällä kolesterolin imeytymistä ohutsuolesta. Etsetimibin kohdemolekyyliksi on osoitettu sterolien kuljettaja, Nieman-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) -proteiini, joka vastaa kolesterolin ja fytosterolien imeytymisestä suolistossa. Etsetimibi asettuu ohutsuolen sukasaumaan, missä se estää kolesterolin imeytymistä ja vähentää siten suolistossa olevan kolesterolin siirtymistä maksaan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Bempedoiinihappo ja etsetimibi yksinään ja muiden lipidipitoisuutta muuttavien lääkkeiden kanssa käytettynä pienentää LDL-kolesterolin, non-HDL-kolesterolin, apolipoproteiini B:n (apo B) ja kokonaiskolesterolin pitoisuutta potilailla, joilla on hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen dyslipidemia. Bempedoiinihappo pienentää C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuutta potilailla, joilla on hyperlipidemia.

Koska diabetespotilailla on suurentunut ateroskleroottisten sydän- ja verisuonisairauksien riski, bempedoiinihappoa koskeviin klinisiin kokeisiin osallistui potilaita, joilla on diabetes mellitus. Diabetesta sairastavien potilaiden alaryhmässä havaittiin pienempiä hemoglobiinin A1c (HbA1c) -arvoja kuin lumelääkeryhmässä (keskimäärin 0,2 %). Potilailla, joilla ei ollut diabetesta, ei havaittu eroa HbA1c-arvoissa bempedoiinihappo- ja lumelääkeryhmän välillä, eikä hypoglykemian yleisyydessä ollut eroja.

Sydämen sähköfysiologia

Bempedoiinihappoa koskeva QT-tutkimus on tehty. Kun annos on 240 mg (1,3 kertaa hyväksytty suositeltu annos), bempedoiinihappo ei pidennä QT-aikaa kliinisesti merkittävästi.

Etsetimibin tai bempedoiinihapon ja etsetimibin yhdistelmän vaikutusta QT-aikaan ei ole arvioitu.

Kliininen teho ja turvallisuus

10 mg:n etsetimibiannoksen on osoitettu vähentävän sydän- ja verisuonitapahtumien esiintymistiheyttä.

Kliininen teho ja turvallisuus primäärisessä hyperkolesterolemiassa ja sekamuotoisessa dyslipidemiassa

Nustendin tehoa arvioitiin herkkyysanalyysissa. Siihen osallistui 301 potilasta, jotka saivat hoitoa CLEAR Combo -tutkimuksessa (tutkimuksessa 1002-053). Tästä analyysistä suljettiin pois kaikki kolmea tutkimuspaikkaa (81 potilasta) koskevat tiedot, koska kaikkien neljän lääkkeen yhteydessä oli havaittu järjestelmällinen hoitomyöntyvyyden puute potilaiden keskuudessa. Tutkimus oli nelihaarainen satunnaistettu kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus, jossa oli rinnakkaisryhmiä. Tutkimus kesti 12 viikkoa, ja siihen osallistui potilaita, joilla oli suuri kardiovaskulaarinen ja hyperlipidemian riski. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:2:2:1 saamaan suun kautta Nustendia 180 mg/10 mg vuorokaudessa (n = 86), bempedoiinihappoa 180 mg vuorokaudessa (n = 88), etsetimibiä 10 mg vuorokaudessa (n = 86) tai lumelääkettä kerran päivässä (n = 41). Tutkimuslääke lisättiin statiinilääkitykseen, jota käytettiin suurimmalla siedetyllä annoksella. Suurin siedetty statiinilääkitysannos saattoi olla muu kuin anto kerran vuorokaudessa tai ei statiineja lainkaan. Potilaat ositettiin kardiovaskulaarisen riskin ja lähtötilanteen statiinihoidon intensiteetin mukaan. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, jotka saivat simvastatiinia vähintään 40 mg vuorokaudessa.

Demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat tasapainossa hoitoryhmien välillä. Keski-ikä lähtötilanteessa oli 64 vuotta (vaihteluväli: 30–87 vuotta), ja 50 prosenttia potilaista oli ≥ 65 -vuotiaita, 50 prosenttia oli naisia, 81 prosenttia oli valkoihoisia, 17 prosenttia oli tummaihoisia, 1 prosentti oli aasialaisia ja 1 prosentti oli muita. Satunnaistamishetkellä statiinihoitoa sai 61 prosenttia bempedoiinihapon ja etsetimibin yhdistelmää saaneista potilaista, 69 prosenttia bempedoiinihappoa saaneista potilaista, 63 prosenttia etsetimibiä saaneista potilaista ja 66 prosenttia lumelääkettä saaneista potilaista. 36 prosenttia bempedoiinihapon ja etsetimibin yhdistelmää saaneista potilaista, 35 prosenttia bempedoiinihappoa saaneista potilaista, 29 prosenttia etsetimibiä saaneista potilaista ja 41 prosenttia lumelääkettä saaneista potilaista sai suuriannoksista statiinihoitoa. Keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuus lähtötilanteessa oli 3,9 mmol/l (149,7 mg/dl). Useimmat potilaat (94 %) olivat mukana tutkimuksen loppuun saakka.

Nustendi pienensi LDL-kolesterolin pitoisuutta lähtötilanteesta viikolle 12 mennessä merkitsevästi enemmän kuin lumelääke (–38,0 %; 95 %:n luottamusväli: –46,5 %, –29,6 %; $p < 0,001$). Suurimmat vaikutukset LDL-kolesterolipitoisuuden pienemiseen havaittiin jo viikolla 4, ja teho säilyi koko tutkimuksen ajan. Lisäksi Nustendi pienensi merkitsevästi non-HDL-kolesterolin, apolipoproteiini B:n ja kokonaiskolesterolin pitoisuutta (ks. taulukko 2).

Taulukko 2: Nustendi-hoidon vaikutukset lipidiparametreihin potilailla, jotka saavat peruslääkityksenä statiinia ja joilla on suuri kardiovaskulaarinen ja hyperlipidemian riski (keskimääräinen muutos prosentteina lähtötilanteesta viikolle 12)

	Nustendi 180 mg/10 mg n = 86	Bempedoiinihappo 180 mg n = 88	Etsetimibi 10 mg n = 86	Lumelääke n = 41
LDL-C, n	86	88	86	41
PN-keskiarvo (SE)	–36,2 (2,6)	–17,2 (2,5)	–23,2 (2,2)	1,8 (3,5)
non-HDL-C, n	86	88	86	41
PN-keskiarvo (SE)	–31,9 (2,2)	–14,1 (2,2)	–19,9 (2,1)	1,8 (3,3)
apo B, n	82	85	84	38
PN-keskiarvo (SE)	–24,6 (2,4)	–11,8 (2,2)	–15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
TC, n	86	88	86	41
PN-keskiarvo (SE)	–26,4 (1,9)	–12,1 (1,8)	–16,0 (1,6)	0,7 (2,5)

apo B = apolipoproteiini B, HDL-C = HDL-kolesterol, LDL-C = LDL-kolesterol, PN-keskiarvo = pienimmän neliösumman keskiarvo, TC = kokonaiskolesterol.

Peruslääkityksenä käytetty statiini: atorvastatiini, lovastatiini, pitavastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini, simvastatiini.

Bempedoiinihappo yhdistettynä peruslääkityksenä annettavaan etsetimibiin

CLEAR Tranquility (tutkimus 1002-048) oli primääristä hyperlipidemiaa koskeva satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu vaiheen 3 monikeskustutkimus. Tässä 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa verrattiin lumelääkkeen ja bempedoiinihapon tehoa LDL-kolesterolipitoisuuden

pienentämisessä, kun lääke lisättiin etsetimibiin potilailla, joilla oli kohonnut LDL-kolesteroliarvo, joilla oli aiemmin esiintynyt statiini-intoleranssia ja jotka eivät sietäneet statiinin pienintä hyväksyttyä aloitusannosta suurempaa annosta. Tutkimukseen osallistui 269 potilasta, jotka satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan bempedoiinihappoa (n = 181) tai lumelääkettä (n = 88) etsetimibin 10 mg:n päiväannoksen lisänä 12 viikon ajan.

Keski-ikä lähtötilanteessa oli 64 vuotta (vaihteluväli: 30–86 vuotta). Potilaista 55 prosenttia oli $\geq$ 65-vuotiaita, 61 prosenttia oli naisia, 89 prosenttia oli valkoihoisia, 8 prosenttia oli tummaihoisia, 2 prosenttia oli aasialaisia ja 1 prosentti oli muita. Keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuus lähtötilanteessa oli 3,3 mmol/l (127,6 mg/dl). Satunnaistamishetkellä 33 prosenttia bempedoiinihappoa saavista potilaista ja 28 prosenttia lumelääkettä saavista potilaista sai statiinihoitoa, jossa käytettiin enintään pienintä hyväksyttyä annosta. Bempedoiinihapon antaminen potilaille, jotka saivat peruslääkityksenä etsetimibiä, pienensi LDL-kolesterolipitoisuutta lähtötilanteesta viikolle 12 mennessä merkitsevästi enemmän kuin lumelääke ja etsetimibi ($p < 0,001$). Bempedoiinihapon antaminen etsetimibiä peruslääkityksenä saaville potilaille pienensi myös merkitsevästi non-HDL-kolesterolin, apolipoproteiini B:n ja kokonaiskolesterolin pitoisuuksia (ks. taulukko 3).

Taulukko 3: Bempedoiinihappohoidon vaikutukset lumelääkkeeseen verrattuna potilailla, joilla on statiini-intoleranssi ja jotka saavat peruslääkityksenä etsetimibiä (keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolle 12)

	CLEAR Tranquility (tutkimus 1002-048) (N = 269)	
	Bempedoiinihappo 180 mg + peruslääkitys etsetimibi 10 mg n = 181	Lumelääke + peruslääkitys etsetimibi 10 mg n = 88
LDL-C ^a , n	175	82
PN-keskiarvo	-23,5	5,0
non-HDL-C ^a , n	175	82
PN-keskiarvo	-18,4	5,2
apo B ^a , n	180	86
PN-keskiarvo	-14,6	4,7
TC ^a , n	176	82
PN-keskiarvo	-15,1	2,9

apo B = apolipoproteiini B, HDL-C = HDL-kolesteroli, LDL-C = LDL-kolesteroli, PN-keskiarvo = pienimmän neliösumman keskiarvo, TC = kokonaiskolesteroli.

Peruslääkityksenä käytetty statiini: atorvastatiini, simvastatiini, rosuvastatiini, pravastatiini, lovastatiini.

a. Prosenttimääräinen muutos lähtötilanteesta analysoitiin kovarianssianalyysillä (ANCOVA), jossa selittäviä muuttujia olivat hoito- ja satunnaissitus ja kovariaatti oli lähtötason lipidiparametri.

Kliininen teho ja turvallisuus sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisyssä

CLEAR Outcomes (tutkimus 1002-043) oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, tapahtumalähtöinen monikeskustutkimus, johon osallistuneilla 13 970 aikuispotilaalla oli vakiintunut ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti (70 %) tai suuri riski sairastua ateroskleroottiseen sydän- ja verisuonitautiin (30 %). Potilailla, joilla oli vakiintunut sydän- ja verisuonitauti, oli dokumentoidusti anamneesissa sepelvaltimotauti, oireita aiheuttava ääreisvaltimotauti ja/tai aivoverisuonten ateroskleroosi. Potilailla, joilla ei ollut vakiintunutta sydän- ja verisuonitautia, katsottiin olevan suuri sydän- ja verisuonitaudin riski, koska he täyttivät vähintään yhden seuraavista kriteereistä: (1) diabetes mellitus (tyyppi 1 tai tyyppi 2) yli 65-vuotiailla naisilla tai yli 60-vuotiailla miehillä, tai (2) Reynoldsin riskipisteet > 30 % tai SCORE-riskipisteet $> 7,5$ % kymmenen vuoden aikana, tai (3) sepelvaltimon kalsiumarvo > 400 Agatston-yksikköä milloin tahansa aiemmin. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 180 mg bempedoiinihappoa vuorokaudessa (n = 6 992) tai lumelääkettä (n = 6 978) joko yksin tai muiden lipidejä alentavien lääkkeiden, kuten hyvin pienten statiiniannosten, lisäksi. Kaikkiaan yli 95 %:a potilaista seurattiin tutkimuksen päättymiseen tai kuolemaan asti, ja seuranta epäonnistui alle 1 %:n kohdalla. Seurannan mediaanikesto oli 3,4 vuotta.

Keski-ikä lähtötilanteessa oli 65,5 vuotta, ja potilaista 48 % oli naisia ja 91 % oli valkoihoisia. Muita valittuja lähtötilanteen ominaisuuksia olivat hypertensio (85 %), diabetes mellitus (46 %), esidiabetes (42 %), senhetkinen tupakointi (22 %), eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (21 %) ja keskimääräinen painoindeksi 29,9 kg/m². Keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuus lähtötilanteessa oli 3,6 mmol/l (139 mg/dl). Lähtötilanteessa 41 % potilaista sai vähintään yhtä lipidejä alentavaa hoitoa, kuten etsetimibiä (12 %) ja hyvin pieniä statiiniannoksia (23 %).

Bempedoiinihappo pienensi merkitsevästi ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman eli merkittävien sydän- ja verisuonihaittapahtumien (MACE-4) riskiä. Näitä olivat sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivohalvaus ja sepelvaltimoiden revaskularisaatio, ja niiden riski pieneni 13 %:lla verrattuna lumelääkkeeseen (riskisuhde: 0,87; 95 %:n CI: 0,79; 0,96; p = 0,0037). Myös tärkeimmän toissijaisen yhdistetyn MACE-3-päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti ja ei-fataali aivohalvaus) riski pieneni merkitsevästi 15 %:lla verrattuna lumelääkkeeseen (riskisuhde: 0,85; 95 %:n CI: 0,76; 0,96; p = 0,0058). Ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman tulokset olivat yleisesti ottaen johdonmukaiset etukäteen määritellyissä alaryhmissä (mukaan lukien lähtötilanteen ikä, rotu, etninen tausta, sukupuoli, LDL-kolesteroliluokka, statiinien käyttö, etsetimibin käyttö ja diabetes). MACE-4-riskisuhteen piste-estimaatti oli 0,94 (95 %:n CI: 0,74; 1,20) niiden potilaiden alaryhmässä, jotka käyttivät etsetimibiä lähtötilanteessa. Pienessä alaryhmässä, jonka potilaat käyttivät etsetimibiä lähtötilanteessa ja olivat suuressa vaarassa sairastua sydän- ja verisuonitautiin (n = 335), LDL-kolesteroliarvo pieneni -26,7 % (95 %:n CI: -30,9 %, -22,4 %), mutta kardiovaskulaaririskin pienenemistä ei voitu arvioida.

Bempedoiinihapon vaikutuksia ensisijaisen päätetapahtuman yksittäisiin osatekijöihin olivat mm. 27 %:n vähenemä ei-fataalin sydäninfarktin riskissä ja 19 %:n vähenemä sepelvaltimoiden revaskularisaation riskissä verrattuna lumelääkkeeseen. Ei-fataalit aivohalvaukset ja sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman riski eivät vähentyneet tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen. Ensisijaisen ja tärkeimmän toissijaisen tehon päätetapahtuman tulokset esitetään taulukossa 4. Kaplan-Meierin käyrät ensisijaisen MACE-4-päätetapahtuman ja toissijaisen MACE-3-päätetapahtuman arvioidusta kumulatiivisesta ilmaantuvuudesta esitetään alla olevissa kuvissa 1 ja 2. Ensisijaisen MACE-4-päätetapahtuman kumulatiivinen ilmaantuvuus eriytyy kuukauteen 6 mennessä.

Lisäksi bempedoiinihapon ja lumelääkkeen ero LDL-kolesterolin keskimääräisessä prosentuaalisessa muutoksessa lähtötilanteen ja kuukauden 6 välisenä aikana oli -20 % (95 %:n CI: -21 %, -19 %).

Taulukko 4: Bempedoiinihapon vaikutus merkittäviin sydän- ja verisuonitapahtumiin

	Bempedoiini happo N = 6 992	Lumelääke N = 6 978	Bempedoiin ihappo vs. lumelääke
			Riskisuhde^a (95 %:n CI) p-arvo^b
Päätetapahtuma	n (%)	n (%)	
Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma			
Sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivohalvaus, sepelvaltimoiden revaskularisaatio (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79; 0,96) 0,0037
Ensisijaisen päätetapahtuman osatekijät			
Ei-fataali sydäninfarkti	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62; 0,87)
Sepelvaltimoiden revaskularisaatio	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92)
Ei-fataali aivohalvaus	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64; 1,05)
Sydän- ja verisuoniperäinen kuolema	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88; 1,24)
Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat			
Sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivohalvaus (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76; 0,96) 0,0058
Fataali ja ei-fataali sydäninfarkti	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66; 0,91) 0,0016
Sepelvaltimoiden revaskularisaatio	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92) 0,0013
Fataali ja ei-fataali aivohalvaus	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67; 1,07) NS

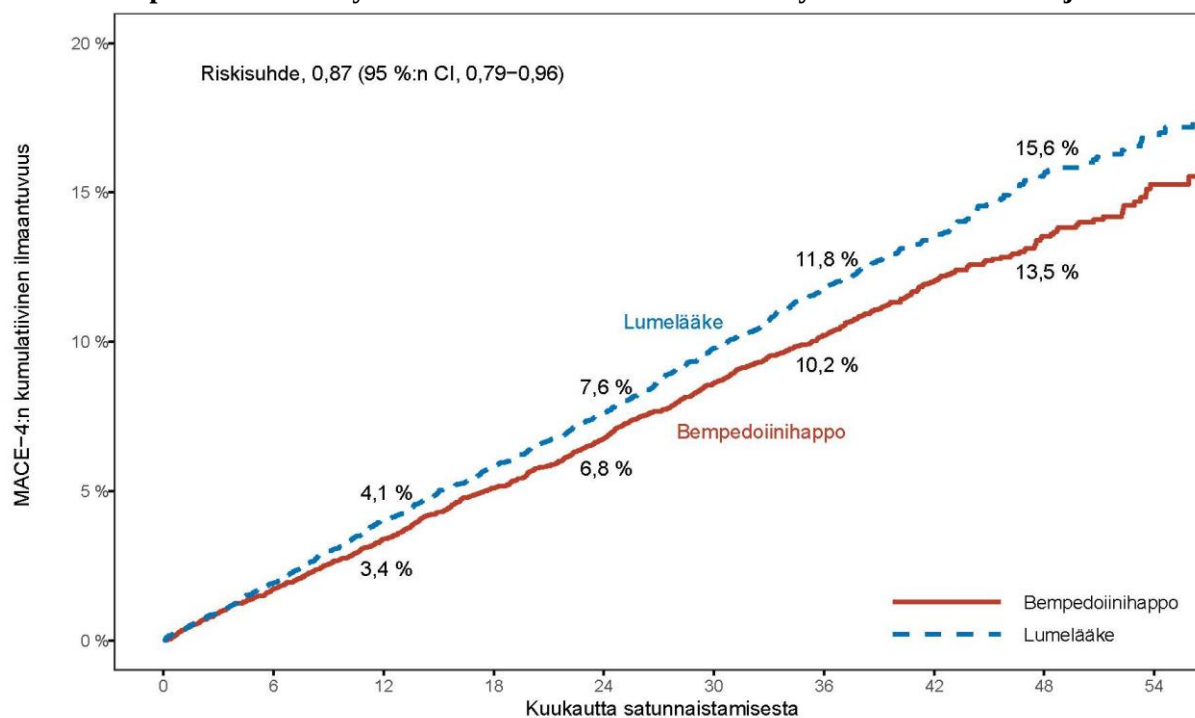
CI = luottamusväli; MACE = merkittävä sydän- ja verisuonihaittatapahtuma; NS = ei merkitsevä

a. Riskisuhde ja vastaava 95 %:n CI perustuivat Coxin suhteellisen vaaran malliin, jossa hoito oli selittävä muuttuja.

b. p-arvo perustui log rank -testiin.

Huomautus: tässä taulukossa esitetään myös kunkin MACE-osatekijän ensimmäiseen esiintymiseen kulunut aika. Sama potilas voi olla mukana useammassa kuin yhdessä kategoriassa.

Kuva 1: Kaplan-Meierin käyrä MACE-4:n ensimmäiseen esiintymiseen kuluneesta ajasta

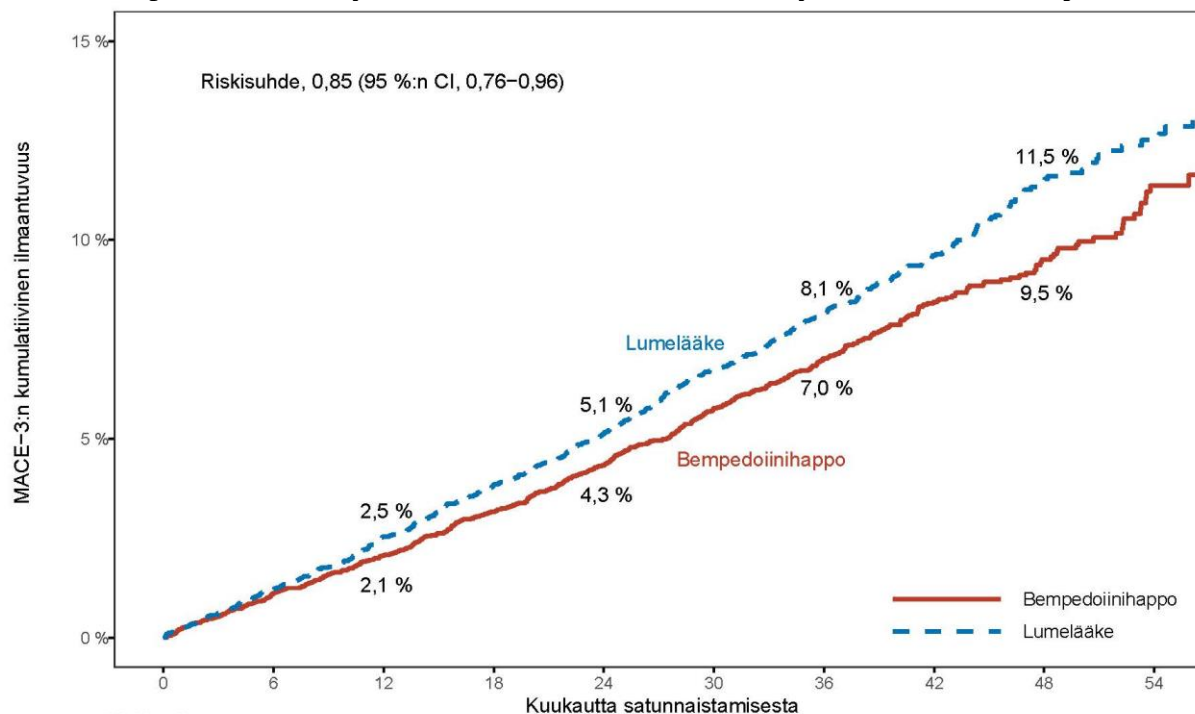


Riskipotilaat	Bempedoiinihappo									
	6992	6816	6652	6472	6291	6105	5239	2594	1236	553
Riskipotilaat	Lumelääke									
	6978	6779	6573	6401	6205	5993	5087	2513	1204	513

MACE = merkittävä sydän- ja verisuonihaittatapahtuma

Huomautus: MACE-4 määritellään sydän- ja verisuoniperäisestä kuolemasta, ei-fataalista sydäninfarktista, ei-fataalista aivohalvauksesta ja sepelvaltimoiden revaskularisaatiosta koostuvaksi yhdistetyksi päätetapahtumaksi.

Kuva 2: Kaplan-Meierin käyrä MACE-3:n ensimmäiseen esiintymiseen kuluneesta ajasta



Riskipotilaat	Bempedoiinihappo									
	6992	6859	6743	6604	6456	6297	5435	2717	1311	588
Riskipotilaat	Lumelääke									
	6978	6828	6677	6536	6368	6191	5304	2638	1276	554

MACE = merkittävä sydän- ja verisuonihaittatapahtuma

Huomautus: MACE-3 määritellään sydän- ja verisuoniperäisestä kuolemasta, ei-fataalista sydäninfarktista ja ei-fataalista aivohalvauksesta koostuvaksi yhdistetyksi päätetapahtumaksi.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Nustendin käytöstä kohonneen kolesterolin hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Nustendi

Bempedoiinihapon ja etsetimibin yhdistelmää sisältävien tablettien biologinen hyötyosuus vastasi yhdessä annettujen yksittäisten tablettien biologista hyötyosuutta. Bempedoiinihapon ja sen aktiivisen metaboliitin (ESP15228) enimmäispitoisuudet seerumissa ($C_{\max}$) olivat samankaltaisia eri lääkemuodoissa, mutta bempedoiinihapon ja etsetimibin yhdistelmän sisältämän etsetimibin $C_{\max}$ -arvo oli noin 13 prosenttia ja etsetimibiglukuronidin noin 22 prosenttia pienempi kuin yhdessä annettujen yksittäisten tablettien vastaavat arvot. Koska etsetimibille ja etsetimibiglukuronidille altistumisen laajuus on samankaltainen (AUC-arvolla mitattuna), 22 prosenttia pienempi $C_{\max}$ -arvo ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävä.

Kliinisesti merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta ei havaittu, kun etsetimibiä annettiin yhdessä bempedoiinihapon kanssa. Etsetimibin kokonaispitoisuuden (etsetimibi + etsetimibiglukuronidin) AUC-arvo nousi noin 1,6-kertaiseksi ja $C_{\max}$ -arvo noin 1,8-kertaiseksi, kun kerta-annos etsetimibiä otettiin yhdessä bempedoiinihapon (vakaa tila) kanssa. Tämän suurenemisen aiheuttaa todennäköisesti se, että bempedoiinihapo estää OATP1B1:tä, mikä vähentää kertymistä maksaan ja vähentää etsetimibiglukuronidin eliminaatiota. Etsetimibin AUC- ja $C_{\max}$ -arvot suurensivat alle 20 prosenttia.

Bempedoiinihapo

Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että bempedoiinihapon imeytymisessä mediaaniaika enimmäispitoisuuden saavuttamiseen on 3,5 tuntia 180 mg:n Nustendi-tabletteja käytettäessä. Bempedoiinihapon farmakokineettiset parametrit esitetään keskiarvoina (keskihajonta, SD), ellei toisin ole ilmoitettu. Bempedoiinihappoa voidaan pitää aihiolääkkeenä, jonka ACSVL1 aktivoi solunsisäisesti ETC-1002-CoA:ksi. Vakaan tilan $C_{\max}$ oli 24,8 (6,9) mikrogrammaa/ml ja AUC-arvo 348 (120) mikrog.h/ml, kun hyperkolesterolemiaa sairastaville potilaille annettiin useita annoksia. Bempedoiinihapon vakaan tilan farmakokinetiikka oli yleisesti lineaarinen alueella 120–220 mg. Bempedoiinihapon farmakokinetiikassa ei tapahtunut aikasidonnaisia muutoksia, kun potilaalle annettiin toistuvasti suositeltu annos, ja bempedoiinihapon vakaa tila saavutettiin 7 vuorokaudessa. Bempedoiinihapon keskimääräinen kertymissuhde oli noin 2,3-kertainen.

Etsetimibi

Suun kautta annettuna etsetimibi imeytyy nopeasti ja konjugoituu laajasti farmakologisesti aktiiviseksi fenoliglukuronidiksi (etsetimibiglukuronidi). Etsetimibiglukuronidin keskimääräinen $C_{\max}$ saavutetaan 1–2 tunnissa ja etsetimibin 4–12 tunnissa. Etsetimibin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei voida määrittää, sillä yhdiste ei käytännössä liukene vesipitoisiin injektionesteisiin. Etsetimibille tapahtuu huomattava enterohepaattinen kierto, ja useita etsetimibihuippuja voidaan havaita.

Ruokailun vaikutus

Kun bempedoiinihapon ja etsetimibin yhdistelmää annettiin runsaasti rasvaa ja energiaa sisältävän aamupalan yhteydessä terveille tutkimushenkilöille, bempedoiinihapon ja etsetimibin AUC-arvot vastasivat paastotilan arvoja. Paastotilaan verrattuna bempedoiinihapon $C_{\max}$ -arvo pieneni ruokailun jälkeen 30 prosenttia ja etsetimibin 12 prosenttia. Etsetimibiglukuronidin AUC-arvo pieneni 12 prosenttia paastotilaan nähden ja $C_{\max}$ -arvo 42 prosenttia. Tätä aterian vaikutusta ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Jakautuminen

Bempedoiinihappo

Bempedoiinihapon näennäinen jakautumistilavuus (V/F) oli 18 l. Bempedoiinihappo sitoutui plasman proteiineihin 99,3-prosenttisesti, sen glukuronidi 98,8-prosenttisesti ja sen aktiivinen metaboliitti ESP15228 99,2-prosenttisesti. Bempedoiinihappo ei jakaudu punasoluihin.

Etsetimibi

Etsetimibi sitoutui ihmisen plasman proteiineihin 99,7-prosenttisesti ja etsetimibiglukuronidi 88–92-prosenttisesti.

Biotransformaatio

Bempedoiinihappo

Metabolisia yhteisvaikutuksia koskevat *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että bempedoiinihappo, sen aktiivinen metaboliitti ja glukuronidimuodot eivät metaboloitu sytokromi P450 -entsyymien kautta eivätkä estä tai indusoi niitä.

Bempedoiinihapon ensisijainen eliminaatioreitti on metaboloituminen asyyliglukuronidiksi. Lisäksi bempedoiinihappo muuntuu palautuvasti aktiiviseksi metaboliitiksi (ESP15228) ihmisen maksassa *in vitro* havaitun aldo-ketoreduktaasiaktiviteetin perusteella. Toistuvan annon ESP15228:n metaboliittikanta-ainesuhteen keskimääräinen plasman AUC oli 18 %, ja arvo pysyi vakaana ajan kuluessa. Sekä bempedoiinihappo että ESP15228 muuntuvat epäaktiivisiksi glukuronidikonjugaateiksi *in vitro* UDP-glukuronyylitransferaasi-2B7:n (UGT2B7) vaikutuksesta. Bempedoiinihappoa, ESP15228:ta ja niiden konjugoituneita muotoja havaittiin plasmassa. Bempedoiinihapon osuus AUC_{0–48 h}:sta oli suurin (46 %) ja toiseksi suurin oli sen glukuronidin osuus (30 %). ESP15228:n osuus plasma AUC_{0–48 h}-arvosta oli 10 prosenttia ja sen glukuronidin osuus 11 prosenttia.

Hyperkolesterolemiapotilailla bempedoiinihapon ekvipotentin aktiivisen metaboliitin (ESP15228) vakaan tilan C_{max} oli 3,0 (1,4) mikrogrammaa/ml ja AUC-arvo 54,1 (26,4) mikrog.h/ml. ESP15228:lla oli todennäköisesti vähäinen vaikutus bempedoiinihapon yleiseen kliiniseen aktiivisuuteen systeemisen altistumisen ja farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella.

Etsetimibi

Prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että etsetimibi ei indusoi lääkkeitä metaboloivia sytokromi P450 -entsyymejä. Etsetimibillä ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään metaboloituvan sytokromi P450-1A2:n, -2D6:n, -2C8:n, -2C9:n ja -3A4:n tai N-asetyylitransferaasin välityksellä. Etsetimibi metaboloituu pääasiassa ohutsuolessa ja maksassa glukuronidikonjugaation kautta (II vaiheen reaktio) ja erittyy sitten sappeen. Kaikilla tutkituilla lajeilla on havaittu erittäin vähäistä oksidatiivista metaboliaa (I vaiheen reaktio) Etsetimibi ja etsetimibiglukuronidi ovat tärkeimmät plasmassa havaittavat lääkeaineesta peräisin olevat yhdisteet. Etsetimibin osuus on 10–20 prosenttia ja etsetimibiglukuronidin 80–90 prosenttia lääkeaineen koko pitoisuudesta plasmassa. Sekä etsetimibi että etsetimibiglukuronidi eliminoituvat hitaasti plasmasta, ja merkittävästä enterohepaattisesta kierrosta on näyttöä.

Eliminaatio

Bempedoiinihappo

Bempedoiinihapon puhdistuma vakaassa tilassa (CL/F), joka määritettiin hyperkolesterolemiaa sairastavien potilaiden populaatiofarmakokineettisessä (PK) analyysissä, oli 12,1 ml/min kerran päivässä otettavan annoksen jälkeen. Muuttumattoman bempedoiinihapon munuaispuhdistuma oli alle 2 prosenttia kokonaispuhdistumasta. Bempedoiinihapon keskimääräinen (SD) puoliintumisaika ihmisillä oli 19 (10) tuntia vakaassa tilassa.

Kun potilaille annettiin suun kautta 240 mg:n kerta-annos bempedoiinihappoa (1,3 kertaa hyväksytty suositeltu annos), 62,1 prosenttia kokonaisannoksesta (bempedoiinihaposta ja sen metaboliiteista)

havaittiin virtsassa, pääasiassa bempedoiinihapon asyyli-glukuronidikonjugaattina, ja 25,4 % havaittiin ulosteessa. Yhteensä alle 5 prosenttia annetusta annoksesta erittyi muuttumattomana bempedoiinihappona ulosteeseen ja virtsaan.

Etsetimibi

Kun 14C-etsetimibiä (20 mg) annettiin ihmispotilaille suun kautta, etsetimibin kokonaispitoisuus (etsetimibi + etsetimibiglukuronidi) vastasi noin 93 prosenttia plasman kokonaisradioaktiivisuudesta. Noin 78 prosenttia annetusta radioaktiivisuudesta kertyi ulosteeseen ja noin 11 prosenttia virtsaan 10 päivän keräysjakson aikana. Plasmassa ei ollut havaittavissa olevia radioaktiivisuuspitoisuuksia 48 tunnin kuluttua. Etsetimibin ja etsetimibiglukuronidin puoliintumisaika on noin 22 tuntia.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Bempedoiinihappo

Bempedoiinihapon farmakokinetiikkaa arvioitiin kerta-annostutkimuksissa ja populaatiofarmakokineettisissä analyyseissa potilailla, joiden munuaisten vajaatoiminnan aste vaihteli. Potilailla, joilla oli lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, bempedoiinihapon AUC-arvo oli 1,4–2,2-kertainen verrattuna tutkittaviin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Bempedoiinihapon AUC-arvo oli 1,47-kertainen (90 %:n luottamusväli: 1,01; 2,15) tutkittavilla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saivat bempedoiinihappoa (kerta-annos 180 mg) tuntia ennen hemodialyysia ja 1,75-kertainen (90 %:n luottamusväli: 1,15; 2,68) tutkittavilla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saivat bempedoiinihappoa 23 tunnin kuluttua hemodialyysista, verrattuna terveisiin tutkittaviin, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Munuaisten kautta tapahtuva erittyminen on vähäisempi muuttumattomassa muodossa olevan bempedoiinihapon eliminaatioreitti (ks. kohta 5.2, eliminaatio), ja AUC-altistusten geometrinen keskiarvo oli 392–480 mikrog.h/ml tutkittavilla, joiden munuaistoiminta vaihteli keskivaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta hemodialyysia vaativaan loppuvaiheen munuaissairauteen kerta-annostutkimuksissa.

Etsetimibi

Kun vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ($n = 8$, keskimääräinen $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) annettiin 10 mg:n kerta-annos etsetimibiä, etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC-arvo suureni noin 1,5-kertaiseksi terveisiin tutkimushenkilöihin ($n = 9$) verrattuna. Tätä tulosta ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Yhdellä tähän tutkimukseen osallistuneella potilaalla (jolle oli tehty munuaisensiirto ja joka sai useita lääkkeitä, myös siklosporiinia) kokonaisaltistuminen etsetimibille oli 12-kertainen.

Maksan vajaatoiminta

Nustendia ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, koska suurentuneen etsetimibialtistumisen vaikutuksia ei tunneta.

Bempedoiinihappo

Bempedoiinihapon ja sen metaboliitin (ESP15228) farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla oli normaali maksan toiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus A tai B), kerta-annoksen jälkeen ($n = 8$ /ryhmä). Verrattuna potilaisiin, joiden maksa toimi normaalisti, bempedoiinihapon keskimääräinen C_{max} -arvo oli 11 prosenttia pienempi ja AUC-arvo 22 prosenttia pienempi potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta. Potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta, vastaavat arvot pienenevät 14 ja 16 prosenttia. Tämän ei odoteta heikentävän tehoa. Bempedoiinihappoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C).

Etsetimibi

Etsetimibin 10 mg:n kerta-annoksen jälkeen etsetimibin kokonaispitoisuuden keskimääräinen AUC-arvo oli lievästä maksan vajaatoiminnasta (Child-Pughin luokitus A) kärsivillä potilailla noin

1,7 kertaa suurempi kuin terveillä tutkimushenkilöillä. Moniannostutkimuksessa (10 mg vuorokaudessa), joka kesti 14 päivää, keskivaikeasta maksan vajaatoiminnasta (Child-Pughin luokitus B) kärsivien potilaiden etsetimibin kokonaispitoisuuden keskimääräinen AUC-arvo oli ensimmäisenä ja neljäntenätoista tutkimuspäivänä noin neljä kertaa suurempi kuin terveillä tutkimushenkilöillä.

Muut erityispopulaatioryhmät

Bempedoiinihappo

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa yhteensä 3 621 potilasta sai bempedoiinihappoa, ja näistä potilaista 2 098 (58 %) oli yli 65-vuotiaita. Näiden ja nuorempien potilaiden välillä ei havaittu eroja turvallisuudessa tai tehossa.

Ikä, sukupuoli tai rotu eivät vaikuttaneet bempedoiinihapon farmakokinetiikkaan. Paino oli tilastollisesti merkitsevä kovariaatti. Painon alimpaan kvartiiliin (< 73 kg) liittyi noin 30 prosenttia suurempi altistuminen. Altistumisen suurentuminen ei ollut kliinisesti merkittävää, eikä annoksen muuttamista painon perusteella suositella.

Etsetimibi

Vanhukset

Moniannostutkimuksessa, jossa etsetimibiä annettiin 10 mg kerran vuorokaudessa kymmenen päivän ajan, etsetimibin kokonaispitoisuudet plasmassa olivat vanhuksilla ($\geq$ 65-vuotiailla) noin kaksi kertaa suurempia kuin nuoremmilla tutkimushenkilöillä. Etsetimibihoitoa saaneiden nuorten ja vanhusten LDL-kolesterolipitoisuuden pieneneminen ja turvallisuusprofiili olivat verrattavissa toisiinsa.

Sukupuoli

Etsetimibin kokonaispitoisuudet plasmassa olivat naisilla hieman suurempia (noin 20 %) kuin miehillä. Etsetimibihoitoa saaneiden miesten ja naisten LDL-kolesterolipitoisuuden pieneneminen ja turvallisuusprofiili olivat verrattavissa toisiinsa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Nustendi

Kun rotille annettiin samanaikaisesti bempedoiinihappoa ja etsetimibiä siten, että systeeminen kokonaisaltistus oli yli 50-kertainen ihmiseen kliiniseen altistumiseen nähden, bempedoiinihapon tai etsetimibin toksikologinen profiili ei muuttunut. Bempedoiinihapon ja etsetimibin yhdistelmä ei muuttanut bempedoiinihapon tai etsetimibin alkion ja sikiön kehitysprofiiliin kohdistuvia vaikutuksia.

Bempedoiinihappo

Tavanomaisissa genotoksisuustutkimuksissa ei ole havaittu mutageenisia tai klastogeenisiä vaikutuksia. Bempedoiinihappo lisäsi jyrsijöiden elinikäisissä karsinogeenisuustutkimuksissa hepatosellulaaristen ja kilpirauhasen follikulaaristen kasvainten ilmaantuvuutta urosrotilla sekä hepatosellulaaristen kasvainten ilmaantuvuutta uroshiirillä. Koska nämä ovat yleisiä kasvaimia jyrsijöiden elinikäisissä biotesteissä ja kasvainten syntymekanismi johtuu jyrsijäspesifisen peroksisomiproliferaattoreilla aktivoituvan reseptori (PPAR) alfan aktivoitumisesta, näiden kasvainten ei katsota aiheuttavan riskiä ihmisille.

Maksan painon suurenemista ja hepatosellulaarista hypertrofiaa havaittiin ainoastaan rotilla, ja nämä vaikutukset palautuivat osittain kuukauden mittaisen palautumisjakson jälkeen. Tämän jakson aikana annostus oli $\geq$ 30 mg/kg/vrk tai neljä kertaa ihmisten altistus annoksella 180 mg. Palautuvia, ei-haitallisia laboratorioarvojen muutoksia, jotka viittasivat näihin maksaan kohdistuneisiin vaikutuksiin, punasolu- ja koagulaatioarvojen pienenemistä sekä ureatyppi- ja kreatiniiniarvojen suurenemista havaittiin rotilla ja apinoilla siedettyjä annoksia käytettäessä. Pitkäaikaistutkimuksissa annos, jolla ei todettu haittavaikutuksia (NOAEL), oli 10 mg/kg/vrk rotilla ja 60 mg/kg/vrk apinoilla, vastaten

altistumista alle ihmisten altistumistason (annoksella 180 mg) ja 15 kertaa tätä altistumistasoa suurempi.

Bempedoiinihappo ei ollut teratogeeninen tai toksinen tiineenä olevien kanien alkioille tai sikiöille, kun annos oli enintään 80 mg/kg/vrk tai 12 kertaa suurempi kuin ihmisten systeeminen altistuminen (annoksella 180 mg). Elinkykyisten sikiöiden määrä väheni tiineillä rotilla, joille annettiin bempedoiinihappoa 10, 30 ja 60 mg/kg/vrk organogeneesin aikana, ja sikiön paino pieneni, kun annos oli ≥ 30 mg/kg/vrk tai neljä kertaa suurempi kuin ihmisten systeeminen altistuminen (180 mg). Sikiön luustolöydösten (lapaluun tai kylkiluiden taipumisten) määrä kasvoi kaikilla annoksilla, kun altistuminen oli vähäisempää kuin ihmisten systeeminen altistuminen (annoksella 180 mg). Syntymää edeltävässä ja syntymänjälkeisessä kehitystutkimuksessa tiineille rotille annettiin bempedoiinihappoa 5, 10, 20 ja 30 mg/kg/vrk koko tiineyden ja imetyksen ajan. Emoon kohdistui haittavaikutuksia, kun annos oli ≥ 20 mg/kg/vrk. Elävien ja eloonjääneiden poikasten määrä pieneni sekä poikasten kasvu, oppiminen ja muisti heikkenivät, kun annos oli ≥ 10 mg/kg/vrk, jolloin emon altistuminen oli 10 mg/kg/vrk eli pienempi kuin ihmisten altistumistaso annoksella 180 mg.

Kun uros- ja naarasrotille annettiin bempedoiinihappoa ennen parittelua ja naaraille tiineyspäivään 7 asti, kiimakierrossa tapahtui muutoksia ja keltarauhasten ja kiinnittymisten määrä pieneni, kun annos oli ≥ 30 mg/kg/vrk. Vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen tai spermaparametreihin ei havaittu, kun annos oli 60 mg/kg/vrk (4 ja 9 kertaa suurempi kuin ihmisten systeeminen altistumistaso 180 mg).

Etsetimibi

Etsetimibin pitkäaikaistoksisuutta koskevissa eläinkokeissa ei tunnistettu kohde-elimä, joihin kohdistuisi toksisia vaikutuksia. Kun koirille annettiin neljän viikon ajan etsetimibihoitoa ($\geq 0,03$ mg/kg/vrk), rakkosapen kolesterolipitoisuus nousi 2,5–3,5-kertaiseksi. Yksivuotisessa tutkimuksessa, jossa koirille annettu annos oli enintään 300 mg/kg/vrk, ei havaittu sappikivitaudin tai muiden maksaan ja sappeen liittyvien vaikutusten ilmaantuvuuden lisääntymistä. Näiden tietojen merkitystä ihmisille ei tunneta. Etsetimibihoitoon liittyvää litogeenistä riskiä ei voida sulkea pois.

Etsetimibin ja statiinien yhteiskäyttötutkimuksissa havaitut toksiset vaikutukset olivat olennaisesti samoja kuin statiinien käyttöön tyypillisesti liittyvät vaikutukset. Osa toksisista vaikutuksista oli voimakkaampia kuin pelkkien statiinien käytön yhteydessä havaitut vaikutukset. Tämän katsotaan johtuvan yhteiskäytön farmakokineettisistä ja farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista. Myopatioita ilmeni rotilla vasta niiden altistuttua annoksille, jotka olivat useita kertoja suurempia kuin ihmisten hoitoannokset (noin 20 kertaa statiinien AUC ja 500–2 000 kertaa aktiivisten metaboliittien AUC).

Joukossa *in vivo*- ja *in vitro* -määrittämiä etsetimibi ei osoittanut genotoksista potentiaalia yksin tai yhdessä statiinien kanssa käytettynä. Etsetimibin pitkäaikaiset karsinogeenisuustestit olivat negatiivisia.

Etsetimibi ei vaikuttanut uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen. Se ei ollut teratogeeninen rotilla tai kaneilla, eikä se vaikuttanut syntymää edeltävään tai syntymänjälkeiseen kehitykseen. Etsetimibi läpäisi veri-istukkaesteen tiineillä rotilla ja kaneilla, kun niille annettiin useita annoksia, joiden suuruus oli 1 000 mg/kg/vrk. Etsetimibin ja statiinien yhteiskäyttö ei ollut teratogeenistä rotilla. Tiineillä kaneilla havaittiin jonkin verran epämuodostumia (rinta- ja häntänikamien yhteensulaumaa, häntänikamien määrän vähenemistä). Etsetimibin ja lovastatiinin yhteiskäyttö aiheutti kuolettavia vaikutuksia alkioille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Magnesiumstearaatti (E470b)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
Natriumlauryylisulfaatti (E487)
Povidoni (K30) (E1201)

Kalvopäällyste

Osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi (E1203)
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)
Indigokarmiini-alumiinilakka (E132)
Glyserolimonokaprylokapraatti
Natriumlauryylisulfaatti (E487)
Briljanttisinen FCF -alumiinilakka (E133)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Polyvinyylidikloridista (PVC) / PCTFE:stä / alumiinista valmistetut läpipainopakkaukset.
Pakkauskoot: 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.
Rei'itetyt polyvinyylidikloridista (PVC) / PCTFE:stä / alumiinista valmistetut läpipainopakkaukset.
Pakkauskoot: 10 × 1, 50 × 1 tai 100 × 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/20/1424/001 - 011

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. maaliskuuta 2020
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. marraskuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nustendi 180 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit
bempedoiinihappo / etsetimibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 180 mg bempedoiinihappoa ja 10 mg etsetimibiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
10 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
10 × 1 kalvopäällysteinen tabletti
50 × 1 kalvopäällysteinen tabletti
100 × 1 kalvopäällysteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München,
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1424/001 10 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1424/007 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1424/002 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1424/003 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1424/008 84 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1424/004 90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1424/005 98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1424/006 100 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/20/1424/009 10 × 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/20/1424/010 50 × 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/20/1424/011 100 × 1 kalvopäällysteinen tabletti

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Nustendi 180 mg/10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nustendi 180 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit
bempedoiinihappo / etsetimibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Nustendi 180 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit bempedoiinihappo / etsetimibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Nustendi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Nustendi-valmistetta
3. Miten Nustendi-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Nustendi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Nustendi on ja mihin sitä käytetään

Mitä Nustendi on ja miten se toimii

Nustendi on lääke, joka vähentää LDL-kolesterolin eli niin kutsutun pahan kolesterolin (eräs rasvatyyppi) määrää veressä. Nustendi voi auttaa myös vähentämään sydän- ja verisuonitautien riskiä pienentämällä pahan kolesterolin määrää.

Nustendi sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, jotka pienentävät kolesterolipitoisuutta kahdella tavalla:

- bempedoiinihappo vähentää kolesterolin tuotantoa maksassa ja lisää LDL-kolesterolin poistumista verestä
- etsetimibi vaikuttaa suolistossa vähentämällä ravinnosta imeytyvän kolesterolin määrää.

Mihin Nustendi-valmistetta käytetään

- Aikuisille, joilla on primäärinen hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen dyslipidemia. Ne ovat sairauksia, jotka suurentavat veren kolesterolipitoisuutta. Lääkettä käytetään kolesterolipitoisuutta pienentävän ruokavalion lisänä.
- Aikuisille, joilla on korkea veren kolesterolipitoisuus ja joilla on jo sydän- ja verisuonitauti tai jokin muu tila, joka suurentaa sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä.

Nustendi-valmistetta käytetään, jos

- potilas on käyttänyt jotakin statiinia (kuten simvastatiinia, joka on yleisesti käytetty lääke korkean kolesterolin hoitoon) yhdessä etsetimibin kanssa, mutta se ei ole pienentänyt LDL-kolesterolin pitoisuutta riittävästi
- potilas on käyttänyt etsetimibiä, mutta se ei ole pienentänyt LDL-kolesterolin pitoisuutta riittävästi
- potilas on käyttänyt bempedoiinihappoa ja etsetimibiä erillisinä tabletteina, jotka halutaan korvata yhdellä tabletilla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Nustendi-valmistetta

Älä ota Nustendi-valmistetta

- jos olet allerginen bempedoiinihapolle, etsetimibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana
- jos imetät
- jos käytät yli 40 mg simvastatiinia (toinen kolesterolilääke) vuorokaudessa
- jos käytät statiinia ja sinulla on maksaongelmia.
- Nustendi sisältää etsetimibiä. Jos käytät Nustendia yhdessä statiinin kanssa, lue myös etsetimibiä koskevat tiedot kyseisen statiinin pakkausselosteesta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Nustendi-valmistetta,

- jos sinulla on joskus ollut kihti
- jos sinulla on vaikeita munuaisongelmia
- jos sinulla on keskivaikeita tai vaikeita maksaongelmia. Nustendi-valmisteen käyttöä ei tässä tapauksessa suositella.

Lääkäri määrää sinut verikokeeseen, ennen kuin alat käyttää Nustendi-valmistetta yhdessä statiinin (kolesterolipitoisuutta pienentävän lääkkeen) kanssa. Verikokeella tarkastetaan, miten hyvin maksasi toimii.

Jos otat statiineja, kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla on selittämätöntä lihaskipua, -arkuutta tai -heikkoutta (ks. kohta Muut lääkevalmisteet ja Nustendi).

Jos suunnittelet lapsen hankkimista, keskustele ensin lääkärin kanssa. Lääkäri neuvoo, miten Nustendi-valmisteen käyttö tulee lopettaa ennen ehkäisystä luopumista.

Lapset ja nuoret

Nustendi-valmistetta ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska Nustendi-valmisteen käyttöä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Nustendi

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Kerro lääkärille erityisesti, jos käytät jotakin lääkkeitä, jotka sisältävät jotakin seuraavista aineista:

- atorvastatiini, fluvastatiini, pitavastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini, simvastatiini (statiineja, joilla pienennetään kolesterolipitoisuutta).
Lihassairauksien riski saattaa suurentua, kun statiineja käytetään yhdessä Nustendi-valmisteen kanssa. Kerro lääkärille heti, jos sinulla on selittämätöntä lihaskipua, -arkuutta tai -heikkoutta
- bosentaani (käytetään keuhkoverenpainetaudin hoitoon)
- fimasartaani (käytetään korkean verenpaineen ja sydämen vajaatoiminnan hoitoon)
- asunapreviiri, glekapreviiri, gratsopreviiri, voksilapreviiri (käytetään C-hepatiitin hoitoon)
- fenofibraatti tai gemfibrotsiili (käytetään myös kolesterolipitoisuuden pienentämiseen).
Nustendi-valmisteen ja fibraattien (kolesterolilääkkeiden) samanaikaisen käytön vaikutuksista ei ole saatavilla tietoa
- siklosporiini (käytetään usein elinsiirtopotilailla)
- kolestyramiini (käytetään kolesterolipitoisuuden pienentämiseen), koska se vaikuttaa etsetimibin toimintaan
- verihyytymiä ehkäisevät lääkkeet, kuten varfariini, sekä asenokumaroli, fluindioni ja fenprokumoni.

Raskaus ja imetys

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, sillä se voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, ota heti yhteyttä lääkäriin ja lopeta Nustendi-valmisteen käyttö.

- **Raskaus**

Varmista ennen käyttöä, ettet ole raskaana ja että käytät tehokasta ehkäisyä lääkärin suositusten mukaisesti. Jos käytät ehkäisytabletteja ja sinulla on yli kahden päivän ajan ripulia tai oksentelua, käytä vaihtoehtoista ehkäisymenetelmää (esim. kondomia tai pessaaria) seitsemän päivän ajan oireiden loppumisen jälkeen.

Jos päätät yrittää tulla raskaaksi Nustendi-hoidon aloittamisen jälkeen, kerro asiasta lääkärille, sillä hoitoa täytyy muuttaa.

- **Imetys**

Nustendi-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana, sillä ei tiedetä, erittyykö Nustendi rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Nustendi-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Joillakin ihmisillä voi kuitenkin esiintyä huimausta Nustendi-valmisteen ottamisen jälkeen. Vältä ajamista ja koneiden käyttöä, jos epäilet reaktiokykysi heikentyneen.

Nustendi sisältää laktoosia ja natriumia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Nustendi-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi tabletti kerran päivässä.

Jos käytät kolestyramiinia, ota Nustendi vähintään kaksi tuntia ennen kolestyramiinia tai vähintään neljä tuntia sen jälkeen.

Nielaista tabletti kokonaisena aterian yhteydessä tai aterioiden välillä.

Jos otat enemmän Nustendi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

Jos unohdat ottaa Nustendi-valmistetta

Toimi seuraavasti, jos huomaat unohtaneesi:

- saman päivän annoksen aiemmin päivällä: ota unohtunut annos, ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä

- edellisen päivän annoksen: ota tabletti tavanomaiseen aikaan äläkä ota unohtunutta annosta.

Jos lopetat Nustendi-valmisteen oton

Älä lopeta Nustendi-valmisteen ottamista ilman lääkärin lupaa, sillä kolesterolipitoisuus voi taas kohota.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulla on jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista (yleisyys on tuntematon):

- lihaskipu, -arkuus tai -heikkous (myopatia/rabdomyolyyysi)
- kellertävä iho ja silmät, vatsakipu, tumma virtsa, turvonneet nilkat, heikentynyt ruokahalu ja väsymyksen tunne, jotka saattavat olla merkkejä maksaongelmista (maksatulehdus)
- allergiset reaktiot, kuten ihottuma ja nokkosihottuma; näihin voi liittyä pyöreitä, kokardimaisia läiskiiä, joiden keskellä voi olla rakkula (yliherkkyys / monimuotoinen punavihoittuma)
- hengitysvaikeudet tai kasvojen, huulten, kurkun tai kielen turpoaminen (anafylaksia/angioedeema)
- sappikivet tai sappirakon tulehdus (sappikivitauti/sappirakkotulehdus), joka saattaa aiheuttaa vatsakipua, pahoinvointia ja oksentelua, haimatulehdus, johon liittyy usein kova vatsakipu
- verihiutaleiden määrän väheneminen, mikä voi aiheuttaa mustelmia tai verenvuotoa (trombosytopenia).

Muut haittavaikutukset ja niiden yleisyys:

Yleiset (saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle kymmenestä)

- punasolujen määrän väheneminen (anemia)
- hemoglobiiniarvon pieneneminen (hemoglobiini on punasolujen proteiini, joka kuljettaa happea)
- veren virtsahappoarvon suureneminen
- korkea veren virtsahappopitoisuus, joka aiheuttaa nivelten turvotusta ja nivelkipua (kihti)
- heikentynyt ruokahalu
- huimaus, päänsärky
- korkea verenpaine
- yskä
- ummetus, ripuli, vatsakipu
- pahoinvointi
- suun kuivuminen
- vatsan turvotus ja ilmavaivat, mahatulehdus (gastriitti)
- verikokeiden tulokset, jotka viittaavat maksaongelmiin
- lihaskouristukset, lihaskipu, kipu hartioissa, säärissä tai käsivarsissa, selkäkipu
- kohonneet kreatiinikinaasiarvot verikokeissa (lihaskivertä selvitävä laboratoriotutkimus)
- lihasheikkous, nivelkipu
- kohonneet kreatiniiniarvot ja veren ureatyppi (munuaisten toiminnan laboratoriotutkimus)
- epätavallinen väsymys tai heikotus (astenia)
- glomerulusten suodatusnopeuden pieneneminen (mittaa munuaisten toimintaa).

Melko harvinaiset (saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle sadasta)

- kuumat aallot

- ylävatsakipu, närästys, ruuansulatusvaivat
- kutina
- säärien tai käsien turvotus
- niskakipu, rintakipu, kipu
- painon lasku
- lihasheikkous.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- kihelmöinti
- masennus
- hengästyminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteeseen turvallisuudesta.

5. Nustendi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Nustendi sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat bempedoiinihappo ja etsetimibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg bempedoiinihappoa ja 10 mg etsetimibiä.
- Muut aineet ovat:
 - laktoosimonohydraatti (ks. kohdan 2 loppu otsikon "Nustendi sisältää laktoosia ja natriumia" alla)
 - mikrokiteinen selluloosa (E460)
 - natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A) (ks. kohdan 2 loppu otsikon "Nustendi sisältää laktoosia ja natriumia" alla)
 - hydroksiopropyyli selluloosa (E463)
 - magnesiumstearaatti (E470b)
 - vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
 - natriumlauryylisulfaatti (E487) (ks. kohdan 2 loppu otsikon "Nustendi sisältää laktoosia ja natriumia" alla)
 - povidoni (K30) (E1201)
 - osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi (E1203), talkki (E553b), titaanidioksidi (E171), indigokarmiini-alumiinilakka (E132), glyserolimonokaprylokapraatti, briljanttisininen FCF -alumiinilakka (E133).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kalvopäällysteiset tabletit ovat sinisiä ja soikeita. Niiden yhdellä puolella on kaiverrus ”818” ja toisella puolella ”ESP”. Tabletin mitat: 15 mm × 7 mm × 5 mm.

Nustendi toimitetaan muovisissa/alumiinisissa läpipainopakkauksissa. Pakkauksessa on 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä rasioissa tai kerta-annosläpipainopakkauksissa 10 × 1, 50 × 1 tai 100 × 1 kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä rasioissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä joka maassa.

Myyntiluvan haltija

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Saksa

Valmistaja

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

България

Zentiva, k.s.
Тел.: + 359 24417136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Daiichi Sankyo Ireland Ltd
Tel: +353-(0) 1 489 3000

Ísland

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

Italia

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.
Tel: +39-06 85 2551

Κύπρος

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

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.