

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nustendi 180 mg/10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg bempedojske kisline in 10 mg ezetimiba.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena 180 mg/10 mg filmsko obložena tableta vsebuje 71,6 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Modre, ovalne, filmsko obložene tablete približne velikosti 15,00 mm × 7,00 mm × 5,00 mm z vtisnjeno oznako „818“ na eni in „ESP“ na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija in mešana dislipidemija

Zdravilo Nustendi je indicirano pri odraslih s primarno (heterozigotno družinsko ali nedružinsko) hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo kot dodatno zdravljenje ob dieti:

- v kombinaciji s statinom pri bolnikih, pri katerih z največjim toleriranim odmerkom statina in ezetimibom ni mogoče doseči ciljev holesterola iz lipoproteinov nizke gostote (low-density lipoprotein cholesterol - LDL-C) (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4),
- kot samostojno zdravljenje pri bolnikih, ki ne prenašajo statina ali je statin pri njih kontraindiciran in ne morejo doseči ciljev LDL-C samo z ezetimibom,
- pri bolnikih, ki se že zdravijo s kombinacijo bempedojske kisline in ezetimiba v obliki ločenih tablet, s statinom ali brez njega.

Kardiovaskularna bolezen

Zdravilo Nustendi je indicirano pri odraslih, ki imajo potrjeno aterosklerotično kardiovaskularno bolezen ali visoko tveganje zanjo, za zmanjšanje kardiovaskularnega tveganja z zniževanjem ravni LDL-C, in sicer kot dodatek h korekciji drugih dejavnikov tveganja:

- pri bolnikih, ki se zdravijo z največjim odmerkom statina, ki ga še prenašajo, in pri katerih bolezen ni zadostno obvladana z dodatnim zdravljenjem z ezetimibom, ali;
- pri bolnikih, ki ne prenašajo statinov ali pri katerih je uporaba statina kontraindicirana ter pri njih bolezen ni zadostno obvladana z zdravljenjem z ezetimibom,
- pri bolnikih, ki se že zdravijo s kombinacijo bempedojske kisline in ezetimiba v obliki ločenih tablet.

Za rezultate študij glede učinkov na LDL-C, kardiovaskularne dogodke in proučevane populacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena 180 mg/10 mg filmsko obložena tableta zdravila Nustendi na dan.

Sočasna uporaba z izmenjevalci žolčnih kislin

Zdravilo Nustendi je treba uporabiti najmanj 2 uri pred uporabo izmenjevalca žolčnih kislin ali najmanj 4 ure po njej.

Sočasno zdravljenje s simvastatinom

Kadar se zdravilo Nustendi daje sočasno s simvastatinom, odmerek simvastatina ne sme preseči 20 mg na dan (ali 40 mg na dan za bolnike s hudo hiperholesterolemijo in visokim tveganjem za kardiovaskularne zaplete, pri katerih cilj zdravljenja ni bil dosežen z manjšimi odmerki in kadar pričakovane klinične koristi odtehtajo možna tveganja) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerkov ni treba prilagajati. Na voljo je malo podatkov o bolnikih s hudo okvaro ledvic (opredeljeno z ocenjeno hitrostjo glomerularne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²), študije z bempedojsko kislino pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (end stage renal disease – ESRD) na dializi pa niso bile izvedene. Pri dajanju zdravila Nustendi tem bolnikom je lahko potrebno dodatno spremljanje neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughu) odmerkov ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno (razred B po Child-Pughu) ali hudo (razred C po Child-Pughu) okvaro jeter se zdravljenje z zdravilom Nustendi ne priporoča zaradi neznanih učinkov povečane izpostavljenosti ezetimibu (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Nustendi pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete se jemljejo peroralno s hrano ali brez hrane. Tablete je treba pogoltniti cele.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnost (glejte poglavje 4.6).
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Sočasna uporaba s simvastatinom > 40 mg na dan (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).
- Sočasna uporaba zdravila Nustendi in statina je kontraindicirana pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnjenimi trajnimi povečanji serumskih transaminaz.
- V primeru sočasne uporabe zdravila Nustendi in statina glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za to določeno zdravljenje s statinom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Potencialno tveganje za miopatijo pri sočasni uporabi statinov

Bempedojska kislina poveča plazemske koncentracije statinov (glejte poglavje 4.5). Statini občasno povzročajo miopatijo. V redkih primerih miopatija poteka kot rabdomioliza z akutno ledvično odpovedjo zaradi mioglobinurije ali brez nje in je lahko smrtna. V obdobju trženja ezetimiba so poročali o zelo redkih primerih miopatije in rabdomiolize. Večina bolnikov, pri katerih se je pojavila rabdomioliza, je jemala statin sočasno z ezetimibom.

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Nustendi kot dodatno zdravljenje ob statinu, je treba spremljati neželene učinke, ki so povezani z uporabo velikih odmerkov statinov. Vse bolnike, ki jemljejo zdravilo Nustendi sočasno s statinom, je treba seznaniti s potencialnim povečanim tveganjem za miopatijo in jim povedati, naj nemudoma sporočijo kakršne koli nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost mišic ali mišično oslabelost. Če se taki simptomi pojavijo pri zdravljenju bolnika z zdravilom Nustendi in statinom, je treba ob natančnem spremljanju ravni lipidov in neželenih učinkov razmisliti o zmanjšanju največjega dovoljenega odmerka istega statina ali o alternativnem statinu oziroma o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Nustendi in uvedbi alternativnega zdravljenja za znižanje ravni lipidov. Če je miopatija potrjena z ravno kreatin fosfokinaze (CPK) več kot 10-krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti (ZMN), je treba takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom Nustendi in katerim koli statinom, ki ga je bolnik jemal sočasno.

Redko so poročali o miozitisu z ravno CPK več kot 10-krat nad ZMN pri sočasnem zdravljenju z bempedojsko kislino in simvastatinom v odmerku 40 mg. Pri zdravljenju z zdravilom Nustendi se odmerki simvastatina, ki presegajo 40 mg, ne smejo uporabljati (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Povečana koncentracija sečne kisline v serumu

Bempedojska kislina lahko zviša raven sečne kisline v serumu zaradi zaviranja ledvičnega tubularnega OAT2 in lahko pri bolnikih z anamnezo protina ali nagnjenostjo k protinu povzroči ali poslabša hiperurikemijo in pospeši protin (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi hiperurikemija s simptomi protina, je treba zdravljenje z zdravilom Nustendi prekiniti.

Zvišane vrednosti jetrnih encimov

V kliničnih preskušanjih z bempedojsko kislino so poročali o porastu jetrnih encimov alanin-aminotransferaza (ALT) in aspartat-aminotransferaza (AST) na več kot 3-kratno ZMN. Ta zvišanja so bila asimptomatična in niso bila povezana z zvišanjem $\geq 2 \times$ ZMN bilirubina ali solestazo ter so se pri nadaljevanju zdravljenja ali po prekinitvi zdravljenja vrnila na izhodiščne vrednosti. V kontroliranih preskušanjih sočasne uporabe pri bolnikih, ki so hkrati prejemali ezetimib in statin, so večkrat zapored zabeležili porast vrednosti transaminaz (≥ 3 -kratno ZMN). Ob začetku zdravljenja je treba opraviti teste delovanja jeter. Zdravljenje z zdravilom Nustendi je treba prekiniti, če zvišanje ravni transaminaz na ≥ 3 -kratno ZMN vztraja (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (opredeljeno kot $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) je z bempedojsko kislino malo izkušenj, pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na dializi pa študij z bempedojsko kislino niso izvedli (glejte poglavje 5.2). Pri dajanju zdravila Nustendi tem bolnikom je lahko potrebno dodatno spremljanje neželenih učinkov.

Okvara jeter

Zaradi neznanih učinkov povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (razreda B in C po Child-Pughu) zdravljenje z zdravilom Nustendi ni priporočljivo (glejte poglavje 5.2).

Fibrati

Varnost in učinkovitost sočasne uporabe ezetimiba in fibratov še nista dokazani. Če se pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Nustendi in fenofibrat, pojavi sum na žolčne kamne, so indicirane preiskave žolčnika, zdravljenje pa je treba prekiniti (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Ciklosporin

V primeru zdravljenja s ciklosporinom je potrebna previdnost ob uvedbi zdravila Nustendi. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Nustendi in ciklosporin, je treba spremljati koncentracijo ciklosporina (glejte poglavje 4.5).

Antikoagulanti

Če se zdravilo Nustendi doda varfarinu, drugim kumarinskim antikoagulantom ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati vrednost mednarodnega umerjenega razmerja (International Normalised Ratio – INR) (glejte poglavje 4.5).

Kontracepcijski ukrepi pri ženskah v rodni dobi

Pred začetkom zdravljenja žensk v rodni dobi jim je treba nuditi ustrezne nasvete glede učinkovitih metod kontracepcije in uvesti učinkovito kontracepcijo.

Bolnice, ki jemljejo peroralne kontraceptive na osnovi estrogena, je treba opozoriti na možno izgubo učinkovitosti zaradi driske in/ali bruhanja. Bolnicam je treba svetovati, naj se nemudoma obrnejo na zdravnika in prenehajo z zdravljenjem, če načrtujejo zanositev ali če zanosijo (glejte poglavje 4.6).

Bolniki z visokim tveganjem za kardiovaskularno bolezen

Dokazi za uporabo zdravila s fiksno kombinacijo bempedojske kisline in ezetimiba pri bolnikih z visokim tveganjem za kardiovaskularne bolezni so na voljo le za učinek zniževanja lipidov, brez kakršne koli ocene zmanjšanja tveganja za kardiovaskularne bolezni pri bolnikih, ki so v primarni preventivi uporabljali ezetimib (glejte poglavje 5.1).

Pomožne snovi

Zdravilo Nustendi vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na eno filmsko obloženo tableto (dnevni odmerek), kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifičnih farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja zdravil z zdravilom Nustendi niso izvedli. Medsebojna delovanja z drugimi zdravili, ki so bila ugotovljena v študijah z bempedojsko kislino ali ezetimibom, določajo interakcije, ki se lahko pojavijo pri zdravilu Nustendi.

Učinki drugih zdravil na posamezne sestavine zdravila Nustendi

Fibrati

Pri sočasnem jemanju s fenofibratom ali gemfibrozilom se je koncentracija celokupnega ezetimiba zmerno povečala (za približno 1,5-krat oziroma 1,7-krat). Fenofibrat lahko poveča izločanje holesterola v žolč, kar lahko povzroči nastanek žolčnih kamnov. V predklinični študiji na psih je ezetimib povečal koncentracijo holesterola v žolču iz žolčnika (glejte poglavje 5.3). Tveganja za nastanek žolčnih kamnov v povezavi z zdravilom Nustendi ne moremo izključiti.

Če se pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Nustendi in fenofibrat, pojavi sum na žolčne kamne, so indicirane preiskave žolčnika, razmisliti je treba tudi o alternativnem zdravljenju za znižanje ravni lipidov (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin

V študiji pri osmih bolnikih po presaditvi ledvic s kreatininskim očistkom > 50 ml/min, ki so ves čas prejemali nespremenjen odmerek ciklosporina, se je povprečna površina pod krivuljo (AUC) za celokupni ezetimib po enkratnem odmerku 10 mg ezetimiba povečala 3,4-krat (razpon od 2,3-krat do 7,9-krat) v primerjavi z zdravo kontrolno populacijo iz druge študije, ki je prejemala samo ezetimib (n = 17). V drugi študiji se je pri bolniku s hudo okvaro ledvic, ki je po presaditvi ledvic jemal ciklosporin in več drugih zdravil, pojavila 12-krat večja izpostavljenost celokupnemu ezetimibu kot pri sočasnih kontrolnih preiskovanceh, ki so prejemali samo ezetimib. V navzkrižni študiji z dvema obdobjema, v kateri je sodelovalo dvanajst zdravih preiskovancev, je pri osem dnevnem zdravljenju z ezetimibom 20 mg na dan in enkratnim odmerkom 100 mg ciklosporina 7. dan zdravljenja prišlo do povprečno 15-% zvečanja vrednosti AUC ciklosporina (razpon od 10 % zmanjšanja do 51 % zvečanja) v primerjavi z dajanjem samo ciklosporina v enkratnem odmerku 100 mg. Kontrolirane študije o vplivu sočasnega jemanja ezetimiba na izpostavljenost ciklosporinu pri bolnikih s presajeno ledvico niso opravili. V primeru zdravljenja s ciklosporinom je potrebna previdnost pri uvedbi zdravila Nustendi. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Nustendi in ciklosporin, je treba spremljati koncentracije ciklosporina (glejte poglavje 4.4).

Holestiramin

Pri sočasnem jemanju holestiramina se je povprečna vrednost AUC celokupnega ezetimiba (ezetimib in ezetimib-glukuronid) znižala za približno 55 %. Postopno zniževanje ravni holesterola iz lipoproteinov nizke gostote (low-density lipoprotein cholesterol – LDL-C) zaradi dodajanja zdravila Nustendi holestiraminu se lahko s to interakcijo zmanjša (glejte poglavje 4.2).

S prenašalci povzročeno medsebojno delovanje zdravil

Študije interakcij zdravil *in vitro* kažejo, da bempedojska kislina ter tudi njen aktivni presnovek in glukuronidna oblika niso substrati splošno znanih prenašalcev zdravil, razen glukuronida bempedojske kisline, ki je substrat OAT3.

Probenecid

Probenecid, zaviralec konjugacije glukuronida, so proučevali za oceno možnega učinka teh zaviralcev na farmakokinetiko bempedojske kisline. Uporaba bempedojske kisline v odmerku 180 mg s probenecidom v stanju dinamičnega ravnovesja je povzročila 1,7-kratno povečanje vrednosti AUC bempedojske kisline in 1,9-kratno povečanje vrednosti AUC aktivnega presnovka bempedojske kisline (ESP15228). Ta zvišanja niso klinično pomembna in ne vplivajo na priporočila glede odmerjanja.

Učinki posameznih sestavin zdravila Nustendi na druga zdravila

Statini

V kliničnih preskušanjih so ocenili farmakokinetične interakcije med odmerkom 180 mg bempedojske kisline in 40 mg simvastatina, 80 mg atorvastatina, 80 mg pravastatina in 40 mg rosuvastatina. Uporaba enkratnega odmerka 40 mg simvastatina s 180 mg bempedojske kisline v stanju dinamičnega ravnovesja je povzročila 2-kratno povečanje izpostavljenosti simvastatinski kislini. Opazili so 1,4-kratno do 1,5-kratno povečanje vrednosti AUC atorvastatina, pravastatina in rosuvastatina (danih v enkratnih odmerkih) in/ali njihovih glavnih presnovkov pri sočasni uporabi 180 mg bempedojske kisline. Večja povečanja so opazili pri sočasnem dajanju teh statinov z nadterapevtskim odmerkom 240 mg bempedojske kisline (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasni uporabi ezetimiba z atorvastatinom, simvastatinom, pravastatinom, lovastatinom, fluvastatinom ali rosuvastatinom niso opazili klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

S prenašalci povzročeno medsebojno delovanje zdravil

Bempedojska kislina in njen glukuronid šibko zavirata OATP1B1 in OATP1B3 pri klinično pomembnih koncentracijah. Sočasna uporaba zdravila Nustendi z zdravili, ki so substrati OATP1B1

ali OATP1B3 (tj. bosentan, fimasartan, asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voksilaprevir in statini, kot so atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin in simvastatin [glejte poglavje 4.4]), lahko povzroči povečane plazemske koncentracije teh zdravil.

Bempedojska kislina zavira OAT2 *in vitro*, kar je lahko mehanizem, odgovoren za manjša zvišanja ravni serumskega kreatinina in sečne kisline (glejte poglavje 4.8). Zaviranje OAT2 z bempedojsko kislino potencialno lahko poveča tudi plazemske koncentracije zdravil, ki so substrati OAT2. Bempedojska kislina lahko šibko zavira tudi OAT3 pri klinično pomembnih koncentracijah.

Antikoagulant

Sočasno jemanje ezetimiba (10 mg enkrat na dan) ni imelo pomembnega vpliva na biološko uporabnost varfarina in na protrombinski čas v študiji pri dvanajstih zdravih odraslih moških. Obstajajo pa poročila iz obdobja trženja o povečanem INR pri bolnikih, pri katerih so ezetimib dodali varfarinu ali fluindionu.

Če se zdravilo Nustendi doda varfarinu, drugim kumarinskim antikoagulantom ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati INR (glejte poglavje 4.4).

Druge proučevane interakcije

Bempedojska kislina ni imela nobenega učinka na farmakokinetiko peroralnega kontraceptiva noretindrona/etinilestradiola. V kliničnih študijah interakcij ezetimib ni imel nobenega učinka na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov etinilestradiola in levonorgestrela. Bempedojska kislina ni imela nobenega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko metformina.

V kliničnih študijah interakcij pri sočasni uporabi dapsona, dekstrometorfana, digoksina, glipizida, tolbutamida ali midazolama ezetimib ni imel nobenega učinka na njihovo farmakokinetiko.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Nustendi je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Podatkov o uporabi zdravila Nustendi pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije z bempedojsko kislino na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Ker bempedojska kislina zmanjšuje sintezo holesterola in morda tudi sintezo drugih derivatov holesterola, potrebnih za normalen razvoj ploda, lahko zdravilo Nustendi škoduje plodu, če se daje nosečnicam. Jemanje zdravila Nustendi je treba prekiniti pred zanositvijo ali takoj po načrtovanju ali ugotovitvi nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se bempedojska kislina/presnovki ali ezetimib/presnovki izločajo v materino mleko. Ženske, ki jemljejo zdravilo Nustendi, zaradi možnih resnih neželenih učinkov ne smejo dojiti. Zdravilo Nustendi je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Podatki o učinku zdravila Nustendi na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Na podlagi študij na živalih se ne pričakuje, da bi zdravilo Nustendi škodljivo vplivalo na razmnoževanje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nustendi ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji vozil ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da so pri bempedojski kislini in ezetimibu poročali o omotici (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželena učinka, o katerih so pri zdravilu Nustendi najpogosteje poročali, sta hiperurikemija (4,7 %) in zaprtje (4,7 %).

V študijah primarne hiperlipidemije faze 3 z bempedojsko kislino, kontroliranih s placebom, je večje število bolnikov, ki so prejeli bempedojsko kislino, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, prekinilo zdravljenje zaradi mišičnih krčev (0,7 % v primerjavi z 0,3 %), diareje (0,5 % v primerjavi z < 0,1 %), bolečin v okončinah (0,4 % v primerjavi z 0) in navzee (0,3 % v primerjavi z 0,2 %), vendar pa razlike med bempedojsko kislino in placebom niso bile statistično značilne.

Resni neželeni učinki, o katerih so poročali pri ezetimibu, so bili miopatija, rabdomioliza, hepatitis, preobčutljivost, anafilaksa, angioedem, multiformni eritem, holelitiaza, holecistitis, pankreatitis in trombocitopenija.

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v zvezi z zdravilom Nustendi, na podlagi stopnje incidence iz študij primarne hiperlipidemije faze 3 in stopnje incidence, prilagojene glede na izpostavljenost, iz študije CLEAR Outcomes, so prikazani po organskih sistemih in pogostnosti v preglednici 1. Predstavljeni so tudi vsi dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali pri bempedojski kislini ali ezetimibu, da se zagotovi celovitejši profil neželenih učinkov za zdravilo Nustendi.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki (klinične študije in izkušnje v obdobju trženja)

Organski sistem	Neželeni učinki	Kategorije pogostnosti
Neželeni učinki pri zdravilu Nustendi		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija znižanje ravni hemoglobina	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	hiperurikemija ^a	pogosti
	zmanjšan apetit	pogosti
Bolezni živčevja	omotica glavobol	pogosti
Žilne bolezni	hipertenzija	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	pogosti
Bolezni prebavil	zaprtje diareja bolečine v trebuhu navzea suha usta flatulenca	pogosti

Organski sistem	Neželeni učinki	Kategorije pogostnosti
	gastritis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišane vrednosti preiskav delovanja jeter ^b	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu mišični krči mialgija bolečine v okončinah artralgija	pogosti
Bolezni sečil	zvišana raven kreatinina v krvi	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost astenija	pogosti
Dodatni neželeni učinki pri bempedojski kislini		
Presnovne in prehranske motnje	protin	pogosti
	zmanjšana telesna masa ^d	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana raven aspartat-aminotransferaze	pogosti
	zvišana raven alanin-aminotransferaze	občasni
Bolezni sečil	zmanjšana hitrost glomerularne filtracije	pogosti
	zvišana raven sečnine v krvi	občasni
Dodatni neželeni učinki pri ezetimibu		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija	neznana
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost, vključno z izpuščajem, urtikarijo, anafilaksijo in angioedemom	neznana
Psihiatrične motnje	depresija	neznana
Bolezni živčevja	parestezija ^c	neznana
Žilne bolezni	vročinski oblivi	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	neznana
Bolezni prebavil	dispepsija gastroezofagealna refluksna bolezen	občasni
	pankreatitis	neznana
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana raven aspartat-aminotransferaze zvišana raven alanin-aminotransferaze zvišana raven gama glutamil-transferaze	občasni
	hepatitis žolčni kamni vnetje žolčnika	neznana
Bolezni kože in podkožja	srbenje ^c	občasni
	multiformni eritem	neznana
Bolezni mišično-skeletnega	zvišan CPK v krvi	pogosti

Organski sistem	Neželeni učinki	Kategorije pogostnosti
sistema in vezivnega tkiva	bolečine v vratu oslabelost mišic ^c	občasni
	miopatija/rabdomioliza	neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečine v prsnem košu bolečina periferni edem ^c	občasni

- Hiperurikemija vključuje hiperurikemijo in zvišano raven sečne kisline.
- Zvišane vrednosti preiskav delovanja jeter vključujejo zvišane vrednosti preiskav delovanja jeter in nenormalne vrednosti preiskav delovanja jeter.
- Neželeni učinki pri sočasni uporabi ezetimiba s statinom
- (študija CLEAR Outcomes) Zmanjšano telesno maso so opazili le pri bolnikih z indeksom telesne mase (ITM) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ v izhodišču, pri čemer je povprečno zmanjšanje telesne mase znašalo $-2,28 \text{ kg}$ v 36. mesecu. Povprečno zmanjšanje telesne mase je bilo $\leq 0,5 \text{ kg}$ pri bolnikih z začetnim ITM od 25 do $< 30 \text{ kg/m}^2$. Bempedojska kislina ni bila povezana s povprečno spremembo telesne mase pri bolnikih z začetnim ITM $< 25 \text{ kg/m}^2$.

Opis izbranih neželenih učinkov

Povečana koncentracija sečne kisline v serumu

Zdravilo Nustendi zvišuje koncentracijo sečne kisline v serumu, morda zaradi zaviranja ledvičnega tubularnega OAT2 z bempedojsko kislino (glejte poglavje 4.5). V 12. tednu jemanja zdravila Nustendi so opazili povprečno zvišanje ravni sečne kisline za $35,7 \text{ mikromola/l}$ ($0,6 \text{ mg/dl}$) v primerjavi z izhodišnim stanjem. Zvišana raven sečne kisline v serumu se je običajno pojavila v prvih 4 tednih zdravljenja in se po prenehanju zdravljenja vrnila na izhodiščno raven. Pri zdravilu Nustendi niso poročali o protinu. V študijah primarne hiperlipidemije faze 3 z bempedojsko kislino so o protinu poročali pri $1,4 \%$ bolnikov, ki so prejeli bempedojsko kislino, in $0,4 \%$ bolnikov, ki so prejeli placebo. V študiji CLEAR Outcomes so v 3. mesecu opazili povprečno zvišanje ravni sečne kisline za $47,6 \text{ mikromola/l}$ ($0,8 \text{ mg/dl}$) v primerjavi z izhodišnim stanjem pri bolnikih, ki so prejeli bempedojsko kislino, prav tako so pogostejše poročali o protinu pri bolnikih, ki so prejeli bempedojsko kislino ($3,1 \%$), kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($2,1 \%$). V obeh skupinah zdravljenja je bilo pri bolnikih, ki so poročali o protinu, bolj verjetno, da imajo anamnezo protina in/ali izhodiščne vrednosti sečne kisline nad zgornjo mejo normalnih vrednosti (glejte poglavje 4.4).

Učinki na kreatinin v serumu in sečninski dušik v krvi

Zdravilo Nustendi zvišuje ravni kreatinina v serumu in sečninskega dušika v krvi (SDK). V 12. tednu jemanja zdravila Nustendi so opazili povprečno zvišanje ravni kreatinina v serumu za $1,8 \text{ mikromola/l}$ ($0,02 \text{ mg/dl}$) in povprečno zvišanje SDK za $1,0 \text{ mmol/l}$ ($2,7 \text{ mg/dl}$) v primerjavi z izhodišnim stanjem. Zvišane ravni kreatinina v serumu in SDK so se običajno pojavile v prvih 4 tednih zdravljenja, ostale stabilne in se po prenehanju zdravljenja vrstile na izhodiščno raven. Podobna povprečna zvišanja kreatinina v serumu ($5,8 \text{ mikromola/l}$ ($0,066 \text{ mg/dl}$)) in SDK ($0,82 \text{ mmol/l}$ ($2,3 \text{ mg/dl}$)) so pri bempedojski kislini opazili v študiji CLEAR Outcomes.

Opazena zvišanja ravni kreatinina v serumu so lahko povezana z zaviranjem od OAT2 odvisnega ledvičnega tubularnega izločanja kreatinina, ki ga povzroči bempedojska kislina (glejte poglavje 4.5) in ki predstavlja interakcijo zdravila endogenega substrata, za katero se zdi, da ne kaže na poslabšanje delovanja ledvic. Ta učinek je treba upoštevati pri razlagi sprememb ocenjenega očistka kreatinina pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Nustendi, zlasti pri tistih z zdravstvenim stanjem, ki zahteva spremljanje ocenjenega očistka kreatinina, oziroma tistih, ki jemljejo zdravila, ki zahtevajo tako spremljanje.

Zvišane vrednosti jetrnih encimov

O zvišanih vrednostih jetrnih transaminaz (AST in/ali ALT) $\geq 3 \times \text{ZMN}$ so poročali pri $2,4 \%$ bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Nustendi, v primerjavi z nič bolniki, ki so prejeli placebo. V študijah primarne hiperlipidemije faze 3 z bempedojsko kislino je bila incidenca zvišanja ($\geq 3 \times \text{ZMN}$) vrednosti jetrnih transaminaz (AST in/ali ALT) $0,7 \%$ pri bolnikih, ki so prejeli bempedojsko kislino, in $0,3 \%$ pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V kontroliranih kliničnih preskušanjih kombiniranega zdravljenja, kjer so ezetimib uvedli sočasno s statinom, je bila pojavnost zaporednih

zvišanj ($\geq 3 \times \text{ZMN}$) vrednosti jetrnih transaminaz 1,3 % pri bolnikih, ki so prejeli ezetimib skupaj s statini, in 0,4 % pri bolnikih, ki so prejeli samo statine. V študiji CLEAR Outcomes je bila incidenca zvišanja jetrnih transaminaz $> 3 \times \text{ZMN}$ pogostejša pri bolnikih, ki so prejeli bempedojsko kislino (1,6 %), kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (1,0 %). Zvišane vrednosti transaminaz pri bempedojski kislini ali ezetimibu niso bile povezane z drugimi dokazi za nepravilno delovanje jeter (glejte poglavje 4.4).

Znižane vrednosti hemoglobina

V študijah primarne hiperlipidemije faze 3 z bempedojsko kislino so opazili znižane vrednosti hemoglobina glede na izhodiščne vrednosti za $\geq 20 \text{ g/l}$ in nižje koncentracije od spodnje meje normale (SMN) pri 4,6 % bolnikov v skupini, ki je prejela bempedojsko kislino, in 1,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Znižanje vrednosti hemoglobina za več kot 50 g/l in na manj kot SMN so opazili pri podobnem odstotku bolnikov v skupini, ki je prejela bempedojsko kislino, in skupini, ki je prejela placebo (0,2 % v primerjavi z 0,2 %). Znižanje vrednosti hemoglobina se je običajno pojavilo v prvih 4 tednih zdravljenja in se po prenehanju zdravljenja vrnilo na izhodiščno raven. Pri bolnikih, ki so imeli na začetku normalne vrednosti hemoglobina, so bile vrednosti hemoglobina med zdravljenjem pod SMN pri 1,4 % bolnikov v skupini, ki je prejela bempedojsko kislino, in 0,4 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. V študijah primarne hiperlipidemije faze 3 so poročali o anemiji pri 2,5 % bolnikov, ki so prejeli bempedojsko kislino, in 1,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V študiji CLEAR Outcomes so opazili podobna znižanja ravni hemoglobina, in tudi o anemiji so pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli bempedojsko kislino (4,7 %), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (3,9 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in po potrebi uvesti podporno zdravljenje.

Bempedojska kislina

V kliničnih preskušanjih so dajali odmerke do 240 mg/dan (1,3-kratnik odobrenega priporočenega odmerka), vendar ni dokazov o toksičnosti, ki bi zahtevala omejitev odmerka. V študijah na živalih niso opazili neželenih učinkov pri izpostavljenostih, ki so bile do 14-krat večje kot pri bolnikih, zdravljenih z bempedojsko kislino v odmerku 180 mg enkrat na dan.

Ezetimib

V kliničnih študijah se stopnja neželenih učinkov pri 15 zdravih preiskovancih, ki so do 14 dni prejeli 50 mg ezetimiba na dan, in 18 bolnikih s primarno hiperholesterolemijo, ki so do 56 dni prejeli 40 mg ezetimiba na dan, ni povečala. Pri živalih po enkratnih peroralnih odmerkih 5000 mg/kg ezetimiba pri podganah in miših ter 3000 mg/kg ezetimiba pri psih niso opazili nobenih toksičnih učinkov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, Kombinacije različnih zdravil za spreminjanje ravni serumskih lipidov, oznaka ATC: C10BA10

Mehanizem delovanja

Zdravilo Nustendi vsebuje bempedojsko kislino in ezetimib, spojini za zniževanje ravni LDL-C s komplementarnima mehanizmoma delovanja. Zdravilo znižuje zvišan LDL-C z dvojnim zaviranjem, in sicer zaviranjem sinteze holesterola v jetrih in absorpcije holesterola v črevesju.

Bempedojska kislina

Bempedojska kislina je zaviralec adenozin-trifosfat-citrat-liaze (ACL), ki znižuje LDL-C z zaviranjem sinteze holesterola v jetrih. ACL je encim, ki je na biosintetski poti holesterola pred reduktazo 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koencima A (HMG-CoA). Bempedojska kislina zahteva aktivacijo koencima A (CoA) s sintetazo 1 zelo dolgoverižnega acil-CoA (ACSVL1) v ETC-1002-CoA. ACSVL1 je izražen predvsem v jetrih in ne v skeletnih mišicah. Zaviranje ACL s pomočjo ETC-1002-CoA zmanjša sintezo holesterola v jetrih in zniža raven LDL-C v krvi s povečanjem aktivnosti receptorjev za lipoproteine z nizko gostoto. Poleg tega zaviranje ACL z ETC-1002-CoA sočasno zavre biosintezo maščobnih kislin v jetrih.

Ezetimib

Ezetimib znižuje holesterol v krvi z zaviranjem absorpcije holesterola v tankem črevesu. Ciljna molekula ezetimiba je sterolni prenašalec Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ki sodeluje pri privzemu holesterola in fitosterolov v črevesju. Ezetimib se razporedi v epitelinih celicah resic tankega črevesa in zavira absorpcijo holesterola, kar povzroči zmanjšanje prenosa črevesnega holesterola v jetra.

Farmakodinamični učinki

Uporaba bempedojske kisline in ezetimiba samostojno in skupaj z drugimi zdravili za spreminjanje ravni serumskih lipidov zniža LDL-C, holesterol, ki ne izvira iz lipoproteinov visoke gostote (ne-HDL-C), apolipoprotein B (apo B) in skupni holesterol (TC) pri bolnikih s hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo. Bempedojska kislina zmanjšuje C-reaktivni protein (CRP – C-reactive protein) pri bolnikih s hiperlipidemijo.

Ker je pri bolnikih s sladkorno boleznijo večje tveganje za aterosklerotično srčno-žilno bolezen, so v klinična preskušanja bempedojske kisline vključevali bolnike s sladkorno boleznijo. V podskupini bolnikov s sladkorno boleznijo so opazili nižje ravni hemoglobina A1c (HbA1c) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (v povprečju 0,2 %). Pri bolnikih, ki niso imeli sladkorne bolezni, niso opazili razlike v HbA1c med tistimi, ki so prejeli bempedojsko kislino, in tistimi, ki so prejeli placebo, in tudi razlik v stopnjah hipoglikemije ni bilo.

Elektrofiziologija srca

Za bempedojsko kislino je bila izvedena študija intervala QT. Pri odmerku 240 mg (1,3-kratnik priporočenega odmerka) bempedojska kislina ne podaljša intervala QT v klinično pomembnem obsegu.

Učinek ezetimiba ali kombiniranega režima bempedojske kisline/ezetimiba na interval QT ni bil ocenjen.

Klinična učinkovitost in varnost

Za ezetimib v odmerku 10 mg so dokazali, da zmanjšuje pogostnost srčno-žilnih dogodkov.

Klinična učinkovitost in varnost pri primarni hiperholesterolemiji in mešani dislipidemiji

Učinkovitost zdravila Nustendi je bila ocenjena v analizi občutljivosti pri skupini s 301 bolnikom, ki je bila zdravljena v študiji CLEAR Combo (študiji 1002-053). Pri tej analizi so izključili vse podatke s 3 raziskovalnih mest (81 bolnikov) zaradi sistematične nekompliance bolnikov pri vseh štirih vrstah zdravljenja. Študija je bila izvedena kot 12-tedensko multicentrično, randomizirano, dvojno slepo preskušanje z vzporednimi skupinami s 4 kraki pri bolnikih z visokim srčno-žilnim tveganjem in hiperlipidemijo. Bolniki, randomizirani v razmerju 2 : 2 : 2 : 1, so prejeli zdravilo Nustendi

peroralno v odmerku 180 mg/10 mg na dan (n = 86) ali bempedojsko kislino 180 mg na dan (n = 88) ali ezetimib 10 mg na dan (n = 86) ali placebo enkrat na dan (n = 41) kot dodatek k zdravljenju z največjim toleriranim odmerkom statina. Zdravljenje z največjim toleriranim odmerkom statina je lahko potekalo tudi v obliki, drugačni od dnevnega odmerjanja, ali brez statina. Bolniki so bili stratificirani glede na srčno-žilno tveganje in izhodiščno intenzivnost statina. Bolniki, ki so prejeli 40 mg ali več simvastatina na dan, so bili izključeni iz preskušanja.

Demografski podatki in značilnosti bolezni v izhodišču so bili med kraki zdravljenja uravnoteženi. Skupna povprečna starost v izhodišču je bila 64 let (razpon: 30 do 87 let), 50 % bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših, 50 % je bilo žensk, 81 % je bilo belcev, 17 % je bilo črncev, 1 % je bilo Azijcev in 1 % je bilo drugih. V času randomizacije je bilo 61 % bolnikov, ki so prejeli bempedojsko kislino/ezetimib, 69 % bolnikov, ki so prejeli bempedojsko kislino, 63 % bolnikov, ki so prejeli ezetimib, in 66 % bolnikov, ki so prejeli placebo, zdravljenih s statini; 36 % bolnikov, ki so prejeli bempedojsko kislino/ezetimib, 35 % bolnikov, ki so prejeli bempedojsko kislino, 29 % bolnikov, ki so prejeli ezetimib, in 41 % bolnikov, ki so prejeli placebo, pa je prejelo zelo intenzivno zdravljenje s statini. Povprečna izhodiščna vrednost LDL-C je bila 3,9 mmol/l (149,7 mg/dl). Večina bolnikov (94 %) je sodelovala do konca študije.

Zdravilo Nustendi je značilno znižalo LDL-C od izhodišča do 12. tedna v primerjavi s placebom (-38,0 %; 95-% IZ: -46,5 %, -29,6 %; p < 0,001). Največje učinke znižanja LDL-C so opazili že v 4. tednu, učinkovitost pa se je ohranila v celotnem obdobju preskušanja. Zdravilo Nustendi je tudi značilno zmanjšalo ne-HDL-C, apo B in TC (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Učinki zdravljenja z zdravilom Nustendi na parametre lipidov pri bolnikih z visokim srčno-žilnim tveganjem in hiperlipidemijo, pri osnovnem zdravljenju s statini (povprečna sprememba od izhodišča do 12. tedna v %)

	Nustendi 180 mg/10 mg n = 86	Bempedojska kislina 180 mg n = 88	Ezetimib 10 mg n = 86	Placebo n = 41
LDL-C, n	86	88	86	41
Povprečje LS (SE)	-36,2 (2,6)	-17,2 (2,5)	-23,2 (2,2)	1,8 (3,5)
ne-HDL-C, n	86	88	86	41
Povprečje LS (SE)	-31,9 (2,2)	-14,1 (2,2)	-19,9 (2,1)	1,8 (3,3)
apo B, n	82	85	84	38
Povprečje LS (SE)	-24,6 (2,4)	-11,8 (2,2)	-15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
TC, n	86	88	86	41
Povprečje LS (SE)	-26,4 (1,9)	-12,1 (1,8)	-16,0 (1,6)	0,7 (2,5)

apo B = apolipoprotein B; HDL-C = holesterol iz lipoproteinov visoke gostote, LDL-C = holesterol iz lipoproteinov nizke gostote; LS = metoda najmanjših kvadratov; TC = celokupni holesterol.

Osnovni statin: atorvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin.

Uporaba bempedojske kisline pri osnovnem zdravljenju z ezetimibom

Študija CLEAR Tranquility (študija 1002-048) je bila 12-tedenska multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija primarne hiperlipidemije faze 3, s katero so ocenili učinkovitost bempedojske kisline pri zniževanju LDL-C v primerjavi s placebom, ko je bila dodana ezetimibu pri bolnikih z zvišanim LDL-C, ki so imeli anamnezo intolerance na statine in niso mogli prenašati več kot najmanjšega odobrenega začetnega odmerka statina. V preskušanje je bilo vključenih 269 bolnikov, randomiziranih v razmerju 2 : 1, ki so 12 tednov prejeli bodisi bempedojsko kislino (n = 181) bodisi placebo (n = 88) kot dodatek k 10 mg ezetimiba na dan.

Skupna povprečna starost v izhodišču je bila 64 let (razpon: od 30 do 86 let), 55 % bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših, 61 % je bilo žensk, 89 % je bilo belcev, 8 % je bilo črncev, 2 % je bilo Azijcev in 1 % je bilo drugih. Povprečna izhodiščna vrednost LDL-C je bila 3,3 mmol/l (127,6 mg/dl). V času randomizacije se je 33 % bolnikov, ki so prejeli bempedojsko kislino, in 28 % bolnikov, ki so prejeli placebo, zdravilo s statini v odmerkih, ki so bili enaki najmanjšim odobrenim odmerkom

ali manjši od njih. Uporaba bempedojske kisline je pri bolnikih, ki so prejeli osnovno zdravljenje z ezetimibom, od izhodišča do 12. tedna značilno zmanjšala LDL-C v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in ezetimib ($p < 0,001$). Uporaba bempedojske kisline pri osnovnem zdravljenju z ezetimibom je značilno zmanjšala tudi ne-HDL-C, apo B in TC (glejte preglednico 3).

Preglednica 3: Učinki zdravljenja z bempedojsko kislino v primerjavi s placebom pri bolnikih, ki ne prenašajo statinov, pri osnovnem zdravljenju z ezetimibom (povprečni odstotek spremembe od izhodišča do 12. tedna)

	CLEAR Tranquility (študija 1002-048) (N = 269)	
	Bempedojska kislina 180 mg + osnovno zdravljenje z ezetimibom 10 mg n = 181	Placebo + osnovno zdravljenje z ezetimibom 10 mg n = 88
LDL-C ^a , n	175	82
Povprečje LS	-23,5	5,0
ne-HDL-C ^a , n	175	82
Povprečje LS	-18,4	5,2
apo B ^a , n	180	86
Povprečje LS	-14,6	4,7
TC ^a , n	176	82
Povprečje LS	-15,1	2,9

apo B = apolipoprotein B; HDL-C = holesterol iz lipoproteinov visoke gostote, LDL-C = holesterol iz lipoproteinov nizke gostote; LS = metoda najmanjših kvadratov; TC = celokupni holesterol.

Osnovni statin: atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin

a. Odstotek spremembe glede na izhodiščne vrednosti je bil analiziran z analizo kovariance (ANCOVA), pri čemer so bili faktorji stratumi zdravljenja in randomizacija, kovarianta pa je bil izhodiščni parameter lipidov.

Klinična učinkovitost in varnost pri preprečevanju kardiovaskularnih dogodkov

Študija CLEAR Outcomes (študija 1002-043) je bila multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano preskušanje, ki je temeljilo na dogodkih in je vključevalo 13 970 odraslih bolnikov s potrjeno aterosklerotično kardiovaskularno boleznijo (CVD – cardiovascular disease) (70 %) ali z visokim tveganjem za aterosklerotično CVD (30 %). Bolniki s potrjeno CVD so imeli dokazano anamnezo koronarne arterijske bolezni, simptomatične periferne arterijske bolezni in/ali cerebrovaskularne aterosklerotične bolezni. Bolnike brez potrjene CVD so obravnavali kot bolnike z visokim tveganjem za CVD, če so izpolnjevali vsaj enega od naslednjih meril: (1) sladkorna bolezen (tip 1 ali tip 2) pri ženskah, starejših od 65 let, ali moških, starejših od 60 let, ali (2) ocena tveganja po Reynoldsu > 30 % ali ocena tveganja po SCORE > 7,5 % v 10 letih ali (3) ocena kalcifikacije koronarnih arterij > 400 Agatstonovih enot kadar koli v preteklosti. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1, da so prejeli bodisi 180 mg bempedojske kisline na dan (n = 6992) bodisi placebo (n = 6978), in sicer samostojno ali kot dodatek k drugim zdravljenjem za zniževanje lipidov, ki so lahko vključevala zelo majhne odmerke statinov. Na splošno so več kot 95 % bolnikov spremljali do konca preskušanja ali smrti, manj kot 1 % pa jih je bilo izgubljenih za nadaljnje spremljanje. Mediano trajanje spremljanja je bilo 3,4 leta.

Povprečna starost ob izhodišču je bila 65,5 leta; 48 % bolnikov je bilo žensk, 91 % bolnikov je bilo belcev. Izbrane dodatne značilnosti ob izhodišču so vključevale hipertenzijo (85 %), sladkorno bolezen (46 %), prediabetes (42 %), trenutno uporabo tobaka (22 %), eGFR < 60 ml/min na 1,73 m² (21 %) in povprečni indeks telesne mase 29,9 kg/m². Povprečna vrednost LDL-C ob izhodišču je bila 3,6 mmol/l (139 mg/dl). Ob izhodišču je 41 % bolnikov jemalo vsaj eno zdravilo za spreminjanje ravnih lipidov, vključno z ezetimibom (12 %) in zelo majhnim odmerkom statinov (23 %).

Bempedojska kislina je v primerjavi s placebom značilno zmanjšala tveganje za primarni sestavljeni opazovani dogodek pomembnih kardiovaskularnih neželenih učinkov (MACE-4; MACE – major adverse cardiovascular event), ki vključujejo smrt zaradi kardiovaskularnih vzrokov, miokardni infarkt brez smrtnega izida, možgansko kap brez smrtnega izida ali koronarno revaskularizacijo, in sicer za 13 % (razmerje ogroženosti: 0,87; 95-% IZ: 0,79, 0,96; $p = 0,0037$); tveganje za ključni sekundarni

sestavljani opazovani dogodek MACE-3 (smrt zaradi kardiovaskularnih vzrokov, miokardni infarkt brez smrtnega izida ali možganska kap brez smrtnega izida) pa se je v primerjavi s placebom značilno zmanjšalo za 15 % (razmerje ogroženosti: 0,85; 95-% IZ: 0,76, 0,96; $p = 0,0058$). Rezultat primarnega sestavljenega opazovanega dogodka je bil na splošno skladen med vnaprej določenimi podskupinami (vključno s starostjo ob izhodišču, raso, etničnim poreklom, spolom, kategorijo LDL-C, uporabo statinov, uporabo ezetimiba in sladkorno boleznijo). Točkovna ocena razmerja ogroženosti za MACE-4 je bila 0,94 (95-% IZ: 0,74; 1,20) v podskupini bolnikov, ki so uporabljali ezetimib ob izhodišču. Za omejeno podskupino bolnikov z uporabo ezetimiba ob izhodišču in z visokim kardiovaskularnim tveganjem ($n = 335$) je bilo znižanje LDL-C -26,7 % (95-% IZ: -30,9 %; -22,4 %), vendar zmanjšanja kardiovaskularnega tveganja ni bilo mogoče oceniti.

Vpliv bempedojske kisline na posamezne komponente primarnega opazovanega dogodka je vključeval 27-% zmanjšanje tveganja za miokardni infarkt brez smrtnega izida in 19-% zmanjšanje tveganja za koronarno revaskularizacijo v primerjavi s placebom. Statistično značilnih razlik v zmanjšanju možganskih kapi brez smrtnega izida in tveganja za smrt iz kardiovaskularnih vzrokov ni bilo v primerjavi s placebom. Rezultati za primarni in ključni sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti so prikazani v preglednici 4. Ocene Kaplan-Meierjeve krivulje kumulativne incidence primarnega opazovanega dogodka MACE-4 in sekundarnega opazovanega dogodka MACE-3 so prikazane na slikah 1 in 2 spodaj. Kumulativna incidenca primarnega opazovanega dogodka MACE-4 se loči od 6. meseca dalje.

Nadalje je bila razlika med bempedojsko kislino in placebom v povprečni odstotni spremembi LDL-C od izhodišča do 6. meseca -20 % (95-% IZ: -21 %, -19 %).

Preglednica 4: Učinek bempedojske kisline na pomembne kardiovaskularne dogodke

	Bempedojska kislina N = 6992	Placebo N = 6978	Bempedojska kislina v primerjavi s placebom
Opazovani dogodek	n (%)	n (%)	Razmerje ogroženosti^a (95-% IZ) p-vrednost^b
Primarni sestavljeni opazovani dogodek			
Smrt zaradi kardiovaskularnih vzrokov, miokardni infarkt brez smrtnega izida, možganska kap brez smrtnega izida, koronarna revaskularizacija (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79; 0,96) 0,0037
Komponente primarnega opazovanega dogodka			
Miokardni infarkt brez smrtnega izida	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62; 0,87)
Koronarna revaskularizacija	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92)
Možganska kap brez smrtnega izida	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64; 1,05)
Smrt zaradi kardiovaskularnih vzrokov	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88; 1,24)
Ključni sekundarni opazovani dogodki			
Smrt zaradi kardiovaskularnih vzrokov, miokardni infarkt brez smrtnega izida, možganska kap brez smrtnega izida (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76; 0,96) 0,0058
Miokardni infarkt s smrtnim izidom in brez smrtnega izida	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66; 0,91) 0,0016
Koronarna revaskularizacija	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92) 0,0013
Možganska kap s smrtnim izidom in brez smrtnega izida	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67; 1,07) NS

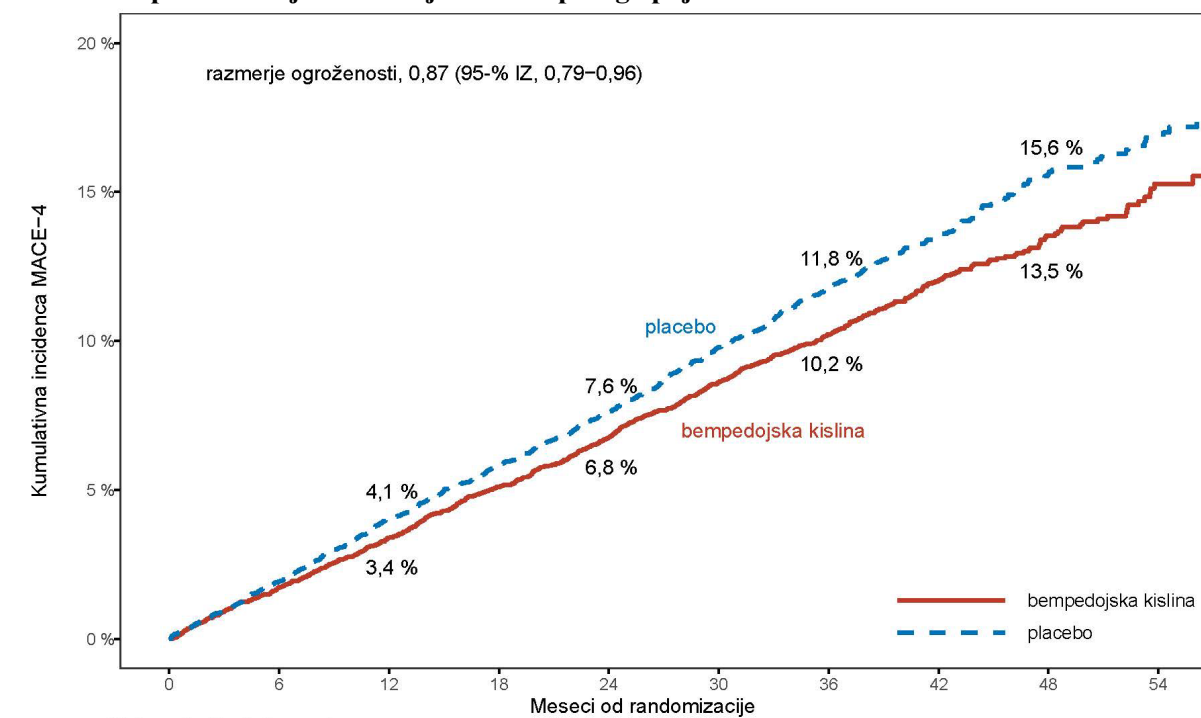
IZ = interval zaupanja; MACE = pomemben kardiovaskularni neželeni učinek; NS = statistično neznačilno

a. Razmerje ogroženosti in ustrežni 95-% IZ temeljita na Coxovem modelu sorazmernih tveganj z zdravljenjem kot pojasnjevalno spremenljivko.

b. Vrednost p je temeljila na testu log rank.

Opomba: ta preglednica prikazuje tudi čas do prvega pojava vsake od komponent MACE; bolniki so lahko vključeni v več kot 1 kategorijo.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja časa do prvega pojava MACE-4

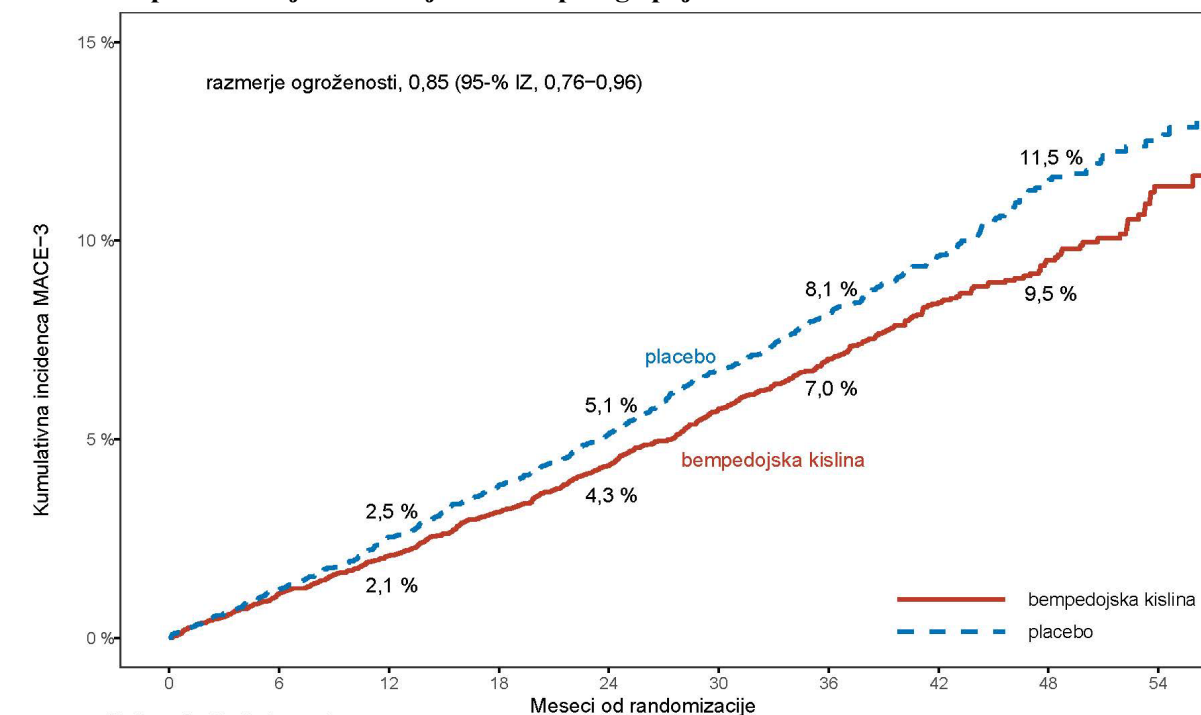


bempedojska	6992	6816	6652	6472	6291	6105	5239	2594	1236	553
kislina	6978	6779	6573	6401	6205	5993	5087	2513	1204	513
placebo										

MACE = pomemben kardiovaskularni neželeni učinek

Opomba: MACE-4 je opredeljen kot sestavljeni opazovani dogodek smrti zaradi kardiovaskularnih vzrokov, miokardnega infarkta brez smrtnega izida, možganske kapi brez smrtnega izida ali koronarne revaskularizacije.

Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja časa do prvega pojava MACE-3



bempedojska	6992	6859	6743	6604	6456	6297	5435	2717	1311	588
kislina	6978	6828	6677	6536	6368	6191	5304	2638	1276	554
placebo										

MACE = pomemben kardiovaskularni neželeni učinek

Opomba: MACE-3 je opredeljen kot sestavljeni opazovani dogodek smrti zaradi kardiovaskularnih vzrokov, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Nustendi za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju zvišanega holesterola (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zdravilo Nustendi

Biološka uporabnost tablet bempedojske kisline/ezetimiba je bila podobna biološki uporabnosti tablet s posamičnima učinkovinama, danima sočasno. Vrednosti najvišje serumske koncentracije ($C_{\max}$) za bempedojsko kislino in njen aktivni presnovek (ESP15228) sta bili pri različnih formulacijah podobni, vrednosti $C_{\max}$ za ezetimib in ezetimib-glukuronid pa sta bili za približno 13 % oziroma 22 % nižji pri bempedojski kislini/ezetimibu v primerjavi s tabletami s posamičnima učinkovinama, danimi sočasno. Glede na podoben skupni obseg izpostavljenosti ezetimibu in ezetimib-glukuronidu (merjenem z AUC) 22 % nižja vrednost $C_{\max}$ verjetno ni klinično pomembna.

Pri sočasni uporabi ezetimiba in bempedojske kisline ni bilo klinično pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. Vrednosti AUC in $C_{\max}$ celokupnega ezetimiba (ezetimiba in njegove glukuronidne oblike) in ezetimib-glukuronida sta se pri uporabi enkratnega odmerka ezetimiba z bempedojsko kislino v stanju dinamičnega ravnovesja zvišali za približno 1,6-krat oziroma 1,8-krat. To zvišanje je verjetno posledica zaviranja OATP1B1 z bempedojsko kislino, kar povzroči zmanjšan privzem v jetra in posledično zmanjšano izločanje ezetimib-glukuronida. Zvišanje vrednosti AUC in $C_{\max}$ za ezetimib je bilo manjše od 20 %.

Bempedojska kislina

Farmakokinetični podatki kažejo, da se bempedojska kislina, kadar se daje v obliki 180 mg tablet zdravila Nustendi, absorbira z medianim časom do največje koncentracije 3,5 ure. Farmakokinetični parametri bempedojske kisline so predstavljeni kot povprečna vrednost [standardni odklon (SD)], če ni drugače navedeno. Bempedojska kislina se lahko smatra za predzdravilo, ki se z ACSVL1 znotrajcelično aktivira v ETC-1002-CoA. Vrednosti $C_{\max}$ in AUC v stanju dinamičnega ravnovesja po večkratnih odmerkih pri bolnikih s hiperholesterolemijo sta bili 24,8 (6,9) mikrograma/ml oziroma 348 (120) mikrogramov·h/ml. Farmakokinetika bempedojske kisline v stanju dinamičnega ravnovesja je bila običajno linearna v razponu odmerkov od 120 mg do 220 mg. Po ponavljajočih se priporočenih odmerkih ni bilo časovno odvisnih sprememb farmakokinetike bempedojske kisline, dinamično ravnovesje bempedojske kisline pa je bilo doseženo po 7 dneh. Povprečna stopnja akumulacije bempedojske kisline je bila približno 2,3-kratna.

Ezetimib

Po peroralni uporabi se ezetimib zelo hitro absorbira in v veliki meri konjugira v farmakološko aktivni fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Ezetimib-glukuronid doseže povprečno $C_{\max}$ v 1 do 2 urah, ezetimib pa v 4 do 12 urah. Absolutne biološke uporabnosti ezetimiba ni mogoče določiti, saj je spojina praktično netopna v vodnih raztopinah, ki bi bile primerne za injiciranje. Ezetimib je podvržen obsežni enterohepatični cirkulaciji, pri čemer se lahko opazi več vrhov ezetimiba.

Učinek hrane

Po zaužitju bempedojske kisline/ezetimiba z mastnim visokokaloričnim zajtrkom je bila vrednost AUC za bempedojsko kislino in ezetimib pri zdravih osebah primerljiva s stanjem na tešče. V primerjavi s stanjem na tešče je jemanje s hrano povzročilo 30-% znižanje vrednosti $C_{\max}$ bempedojske kisline in 12-% znižanje vrednosti $C_{\max}$ ezetimiba. V primerjavi s stanjem na tešče je jemanje s hrano povzročilo 12-% znižanje vrednosti AUC ezetimib-glukuronida in 42-% znižanje vrednosti $C_{\max}$ ezetimib-glukuronida. Ta učinek hrane ne velja za klinično pomembnega.

Porazdelitev

Bempedojska kislina

Navidezni volumen porazdelitve bempedojske kisline (V/F) je bil 18 l. Vezava bempedojske kisline na plazemske beljakovine je bila 99,3-%, vezava njenega glukuronida 98,8-%, vezava njenega aktivnega presnovka ESP15228 pa 99,2-%. Bempedojska kislina se ne porazdeljuje v rdeče krvne celice.

Ezetimib

99,7 % ezetimiba in 88 do 92 % ezetimib-glukuronida se veže na humane plazemske beljakovine.

Biotransformacija

Bempedojska kislina

Študije presnovnih interakcij *in vitro* kažejo, da se bempedojska kislina ter njen aktivni presnovek in glukuronidne oblike ne presnavljajo in ne zavirajo ali spodbujajo encimov citokromov P450.

Primarna pot izločanja bempedojske kisline je prek presnove do acil glukuronida. Bempedojska kislina se tudi reverzibilno pretvori v aktivni presnovek (ESP15228) na podlagi aktivnosti aldo-keto reduktaze, ugotovljene *in vitro* v človeških jetrih. Povprečno razmerje med AUC presnovka in matičnega zdravila v plazmi za ESP15228 po ponavljajočih se odmerkih je bilo 18 % in je ostalo konstantno skozi čas. Bempedojska kislina in ESP15228 se *in vitro* z UDP-glukuronoziltransferazo-2B7 (UGT2B7) pretvorita v neaktivne glukuronidne konjugate. Bempedojska kislina, ESP15228 in njune konjugirane oblike so bile odkrite v plazmi, pri čemer je bempedojska kislina predstavljala večino (46 %) vrednosti AUC_{0-48 h}, sledil ji je glukuronid bempedojske kisline (30 %). ESP15228 je predstavljal 10 %, njegov glukuronid pa 11 % vrednosti plazemske AUC_{0-48 h}.

C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja in AUC ekvipotentnega aktivnega presnovka (ESP15228) bempedojske kisline sta bila pri bolnikih s hiperholesterolemijo 3,0 (1,4) mikrograma/ml oziroma 54,1 (26,4) mikrograma·h/ml. ESP15228 je verjetno malo prispeval k skupni klinični aktivnosti bempedojske kisline, na podlagi sistemske izpostavljenosti in farmakokinetičnih lastnosti.

Ezetimib

V predkliničnih študijah se je pokazalo, da ezetimib ne spodbuja encimov citokromov P450, vključenih v presnovo zdravil. Med ezetimibom in zdravili, ki jih presnavljajo citokromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 in 3A4 ali N-acetiltransferaza, niso ugotovili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Ezetimib se presnavlja predvsem v tankem črevesu in jetrih z glukuronidno konjugacijo (reakcija II. reda) in se nato izloča z žolčem. Pri vseh proučevanih živalskih vrstah so opazili minimalno oksidativno presnovo (reakcija I. reda). Glavni iz zdravila izvirajoči spojini, ki so ju ugotovili v plazmi, sta ezetimib, ki predstavlja približno 10 do 20 % celotnega zdravila v plazmi, in ezetimib-glukuronid, ki predstavlja približno 80 do 90 % celotnega zdravila v plazmi. Ezetimib in ezetimib-glukuronid se počasi izločata iz plazme; dokazali so obsežno enterohepatično kroženje.

Izločanje

Bempedojska kislina

Očistek bempedojske kisline v stanju dinamičnega ravnovesja (CL/F), določen s populacijsko farmakokinetično (FK) analizo bolnikov s hiperholesterolemijo, je bil po odmerjanju enkrat na dan 12,1 ml/min; ledvični očistek nespremenjene bempedojske kisline pa je predstavljal manj kot 2 % celotnega očistka. Povprečni razpolovni čas (SD) bempedojske kisline v stanju dinamičnega ravnovesja je bil pri ljudeh 19 (10) ur.

Po enkratnem peroralnem odmerku 240 mg bempedojske kisline (1,3-kratnik odobrenega priporočenega odmerka) se je 62,1 % celotnega odmerka (bempedojska kislina in njeni presnovki) izločilo v urinu, predvsem kot acil-glukuronidni konjugat bempedojske kisline, 25,4 % pa v blatu. Manj kot 5 % odmerka se je skupaj v blatu in urinu izločilo kot nespremenjena bempedojska kislina.

Ezetimib

Po peroralnem odmerku ¹⁴C-ezetimiba (20 mg) pri ljudeh je vrednost celokupnega ezetimiba (ezetimib in ezetimib-glukuronid) znašala približno 93 % celotne radioaktivnosti v plazmi. V naslednjih 10 dneh so nato v blatu izmerili približno 78 %, v urinu pa 11 % zaužite radioaktivnosti. Po 48 urah je bila raven radioaktivnosti v plazmi pod mejo zaznavnosti. Razpolovni čas ezetimiba in ezetimib-glukuronida je približno 22 ur.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Bempedojska kislina

Farmakokinetika bempedojske kisline je bila ocenjena s populacijsko FK analizo, opravljeno na združenih podatkih iz vseh kliničnih preskušanj (n = 2261) za oceno vpliva delovanja ledvic na AUC bempedojske kisline v stanju dinamičnega ravnovesja, in v farmakokinetični študiji z enkratnim odmerkom pri preiskovancih z različnimi stopnjami delovanja ledvic. Povprečne izpostavljenosti bempedojski kislini so bile pri bolnikih z blago okvaro ledvic v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic višje za 1,4-krat (90-% PI: 1,3, 1,4), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic pa za 1,9-krat (90-% PI: 1,7, 2,0) (glejte poglavje 4.4).

Na voljo so omejeni podatki za bolnike s hudo okvaro ledvic; v študiji z enkratnim odmerkom se je vrednost AUC bempedojske kisline pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) povečala za 2,4-krat (n = 5) v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic. Klinične študije zdravila Nustendi niso vključevale bolnikov z ESRD na dializi (glejte poglavje 4.4).

Ezetimib

Po enkratnem odmerku 10 mg ezetimiba se je pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic (n = 8; povprečni očistek kreatinina ≤ 30 ml/min/1,73 m²) povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 1,5-krat v primerjavi z zdravimi preiskovanci (n = 9). Ta rezultat ne velja za klinično pomembnega. Dodaten bolnik v tej študiji, ki je imel presajeno ledvico in je bil zdravljen s številnimi zdravili, vključno s ciklosporinom, je imel 12-krat večjo izpostavljenost celokupnemu ezetimibu.

Okvara jeter

Zdravilo Nustendi se ne priporoča pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter zaradi neznanih učinkov povečane izpostavljenosti ezetimibu.

Bempedojska kislina

Farmakokinetiko bempedojske kisline in njenega presnovka (ESP15228) so proučevali pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter ali z blago oziroma zmerno okvaro jeter (razred A ali B po Child-Pughu) po enkratnem odmerku (n = 8/skupino). V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter sta se povprečna vrednost C_{max} in AUC bempedojske kisline pri bolnikih z blago okvaro jeter zmanjšali za 11 % oziroma 22 %, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter pa za 14 % oziroma 16 %. Pričakuje se, da to ne bo zmanjšalo učinkovitosti. Bempedojske kisline niso proučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu).

Ezetimib

Po enkratnem odmerku 10 mg ezetimiba se je pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughu) povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 1,7-krat v primerjavi z zdravimi preiskovanci. V 14-dnevni študiji z večkratnimi odmerki (10 mg na dan) pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) je bila povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib 1. in 14. dan približno 4-krat večja kot pri zdravih preiskovancih.

Druge posebne populacije

Bempedojska kislina

Med 3621 bolniki, zdravljenimi z bempedojsko kislino v študijah, kontroliranih s placebom, je bilo 2098 (58 %) starejših od 65 let. Na splošno med temi in mlajšimi bolniki niso opazili razlik v varnosti ali učinkovitosti.

Na farmakokinetiko bempedojske kisline niso vplivali starost, spol ali rasa. Telesna masa je bila statistično značilna kovarianta. Najnižji kvartil telesne mase (< 73 kg) je bil povezan s približno 30 % večjo izpostavljenostjo. Povečanje izpostavljenosti ni bilo klinično pomembno in ni priporočil za prilagajanje glede na telesno maso.

Ezetimib

Starejši bolniki

V študiji večkratnega odmerjanja 10 mg ezetimiba 10 dni po enkrat na dan so bile plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba pri starejših (≥ 65 let) zdravih preiskovancih približno dvakrat večje kot pri mlajših preiskovancih. Znižanje holesterola LDL-C in varnostni profil pri zdravljenju z ezetimibom sta med starostniki in mlajšimi bolniki primerljiva.

Spol

Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri ženskah nekoliko višje (približno 20 %) kot pri moških. Znižanje holesterola LDL-C in varnostni profil pri zdravljenju z ezetimibom sta pri ženskah in moških primerljiva.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Nustendi

Sočasna uporaba bempedojske kisline z odmerki ezetimiba pri podganah pri skupnih sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 50-krat večje od klinične izpostavljenosti pri ljudeh, ni spremenila toksikološkega profila bempedojske kisline in ezetimiba. Bempedojska kislina v kombinaciji z ezetimibom ni spremenila profila učinkov bempedojske kisline ali ezetimiba na embrio-fetalni razvoj.

Bempedojska kislina

Standardni nabor študij genotoksičnosti ni ugotovil mutagenega ali klastogenega potenciala bempedojske kisline. V študijah karcinogenosti v celotni življenjski dobi pri glodavcih je bempedojska kislina povečala pojavnost hepatoceličnih in ščitničnih folikularnih tumorjev pri podganjih samcih in hepatoceličnih tumorjev pri mišjih samcih. Ker gre za pogoste tumorje, ugotovljene v bioloških testih v celotni življenjski dobi pri glodavcih, in je mehanizem tumorogeneze posledica aktivacije receptorja, ki se aktivira s proliferatorjem peroksisomov (peroxisome proliferator-activated receptor – PPAR) alfa, ki je specifičen za glodavce, se ti tumorji ne štejejo kot tveganje za človeka.

Povečana masa jeter in hepatocelična hipertrofija pri ≥ 30 mg/kg/dan oz. 4-krat večji izpostavljenosti kot pri ljudeh pri 180 mg sta bili ugotovljeni samo pri podganah in sta bili delno odpravljene po enomesečnem okrevanju. Pri toleriranih odmerkih so pri podganah in opicah opazili reverzibilne, neškodljive spremembe laboratorijskih parametrov, ki so značilni za te učinke na jetrih, znižanje vrednosti parametrov rdečih krvnih celic in koagulacije ter zvišanje ravni sečninskega dušika in kreatinina. V kroničnih študijah je raven brez ugotovljenih neželenih učinkov (No Observed Adverse Effect Level – NOAEL) za neželeni odziv znašal pri podganah 10 mg/kg/dan, pri opicah pa 60 mg/kg/dan in je bil pri podganah povezan z manjšo izpostavljenostjo kot pri ljudeh, pri opicah pa s 15-kratnikom izpostavljenosti pri ljudeh pri 180 mg.

Pri brejih samicah kuncev bempedojska kislina v odmerkih do 80 mg/kg/dan oz. 12-kratniku sistemske izpostavljenosti pri ljudeh pri 180 mg ni bila teratogena ali toksična za zarodke ali plodove. Pri brejih podganah, ki so med organogenezo prejemale bempedojsko kislino v odmerkih po 10, 30 in

60 mg/kg/dan, sta se pri ≥ 30 mg/kg/dan oz. 4-kratniku sistemske izpostavljenosti pri ljudeh pri 180 mg zmanjšala število viabilnih plodov in telesna masa plodov. Pri vseh odmerkih so opazili povečano pojavnost skeletnih okvar plodu (upognjene lopatice in rebra) pri izpostavljenosti, manjši od sistemske izpostavljenosti pri ljudeh pri 180 mg. V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri brejih podganah, ki so v celotnem obdobju brejosti in laktacije prejemale bempedojsko kislino v odmerkih 5, 10, 20 in 30 mg/kg/dan, so pri ≥ 20 mg/kg/dan opazili neželene učinke pri materah, pri ≥ 10 mg/kg/dan pa zmanjšanje števila živih mladičev in preživetja mladičev, učinke na rast mladičev, učenje in spomin, pri čemer je izpostavljenost mater pri 10 mg/kg/dan manjša od izpostavljenosti ljudi pri 180 mg.

Dajanje bempedojske kisline podganjim samcem in samicam pred parjenjem ter samicam do 7. dneva brejosti je pri ≥ 30 mg/kg/dan povzročilo spremembe v estrusnem ciklusu, zmanjšanje števila rumenih telesc in ugneditev; pri 60 mg/kg/dan pa ni bilo vpliva na plodnost samcev ali samic oz. parametre sperme (ta odmerka ustrezata 4-kratni oziroma 9-kratni sistemske izpostavljenosti pri ljudeh pri 180 mg).

Ezetimib

V študijah kronične toksičnosti ezetimiba na živalih niso ugotovili ciljnih organov za toksične učinke. Pri psih, ki so štiri tedne prejemali ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/dan), se je koncentracija holesterola v žolču iz žolčnika povečala za 2,5-krat do 3,5-krat. Kljub temu pa v enoletni študiji na psih, ki so prejemali odmerke do 300 mg/kg/dan, niso ugotovili povečane pojavnosti žolčnih kamnov ali drugih hepatobiliarnih učinkov. Pomen teh podatkov za ljudi ni znan. Tveganja za nastanek žolčnih kamnov v povezavi s terapevtsko uporabo ezetimiba ne moremo izključiti.

V študijah sočasne uporabe z ezetimibom in statini so bili opaženi toksični učinki zlasti tisti, ki so značilno povezani s statini. Nekateri toksični učinki so bili bolj izraziti kot pri samostojnem zdravljenju s statini. To naj bi bila posledica farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasnem zdravljenju. Pri podganah so opazili pojav miopatije šele pri izpostavljenosti odmerkom, ki so bili nekajkrat višji od terapevtskih odmerkov pri ljudeh (približno 20-kratna vrednost AUC za statine in 500- do 2000-kratna vrednost AUC za aktivne presnovke).

V številnih preskušanjih *in vivo* ter *in vitro*, bodisi pri samostojnem zdravljenju bodisi pri sočasni uporabi s statini, ezetimib ni pokazal genotoksičnega potenciala. Dolgoročni testi karcinogenosti so bili pri ezetimibu negativni.

Ezetimib ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic, ni imel teratogenega učinka na podgane ali kunce in ni vplival na njihov prenatalni ali postnatalni razvoj. Ezetimib je prehajal skozi placento pri brejih samicah podgan in kuncev, ki so prejemale večkratne odmerke 1000 mg/kg/dan. Sočasna uporaba ezetimiba in statinov pri podganah ni imela teratogenih učinkov. Pri brejih samicah kuncev so opazili manjše število skeletnih deformacij (zraščena prsna in repna vretenca, zmanjšano število repnih vretenc). Sočasna uporaba ezetimiba in lovastatina je imela embrioletalne učinke.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
hidroksipropilceluloza (E463)
magnezijev stearat (E470b)
koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551)
natrijev lavrilsulfat (E487)
povidon (K30) (E1201)

Filmska obloga

delno hidroliziran polivinilalkohol (E1203)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
glicerol monokaprilat monokaprinat
natrijev lavrilsulfat (E487)
briljantno modro FCF (E133)

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz polivinilklorida (PVC)/PCTFE/aluminija.
Velikosti pakiranja: 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ali 100 filmsko obloženih tablet.
Perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki iz polivinilklorida (PVC)/PCTFE/aluminija.
Velikosti pakiranja: 10 × 1, 50 × 1 ali 100 × 1 filmsko obložena tableta.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1424/001 - 011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. marec 2020
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Nustendi 180 mg/10 mg filmsko obložene tablete
bempedojska kislina/ezetimib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 180 mg bempedojske kisline in 10 mg ezetimiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
10 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet
10 × 1 filmsko obložena tableta
50 × 1 filmsko obložena tableta
100 × 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München,
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1424/001 10 filmsko obloženih tablet
EU/1/20/1424/007 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/20/1424/002 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/20/1424/003 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/20/1424/008 84 filmsko obloženih tablet
EU/1/20/1424/004 90 filmsko obloženih tablet
EU/1/20/1424/005 98 filmsko obloženih tablet
EU/1/20/1424/006 100 filmsko obloženih tablet
EU/1/20/1424/009 10 × 1 filmsko obložena tableta
EU/1/20/1424/010 50 × 1 filmsko obložena tableta
EU/1/20/1424/011 100 × 1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Nustendi 180 mg/10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Nustendi 180 mg/10 mg filmsko obložene tablete
bempedojska kislina/ezetimib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi-Sankyo (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Nustendi 180 mg/10 mg filmsko obložene tablete bempedojska kislina/ezetimib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Nustendi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Nustendi
3. Kako jemati zdravilo Nustendi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nustendi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Nustendi in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Nustendi in kako deluje

Zdravilo Nustendi je zdravilo, ki znižuje raven „slabega“ holesterola (ki ga imenujemo tudi „LDL-holesterol“ in je vrsta maščobe) v krvi. Zdravilo Nustendi lahko pomaga tudi zmanjšati tveganje za srce in ožilje, tako da zniža raven slabega holesterola.

Zdravilo Nustendi vsebuje dve učinkovini, ki znižujeta raven holesterola na dva načina:

- bempedojska kislina zmanjša proizvodnjo holesterola v jetrih in poveča odstranjevanje LDL-holesterol iz krvi;
- ezetimib deluje v črevesju in zmanjša količino holesterola, absorbiranega iz hrane.

Za kaj se zdravilo Nustendi uporablja

- Pri odraslih s primarno hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo, ki povzročata visoko raven holesterola v krvi. Jemlje se poleg diete za zniževanje ravni holesterola.
- Pri odraslih z visoko ravno holesterola v krvi, ki že imajo srčno-žilno bolezen ali imajo druge bolezni, zaradi katerih je pri njih večje tveganje za srčno-žilne dogodke.

Zdravilo Nustendi se daje:

- če uporabljate statin (na primer simvastatin, pogosto uporabljano zdravilo za zdravljenje visoke ravni holesterola) skupaj z ezetimibom in to ne znižuje LDL-holesterol v zadostni meri;
- če uporabljate ezetimib in ta ne znižuje LDL-holesterol v zadostni meri;
- za nadomestitev bempedojske kisline in ezetimiba, če uporabljate ti zdravili v ločenih tabletah.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Nustendi

Ne jemljite zdravila Nustendi:

- če ste alergični na bempedojsko kislino, ezetimib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste noseči;
- če dojite;
- če jemljete več kot 40 mg simvastatina na dan (drugo zdravilo, ki se uporablja za zniževanje ravni holesterola);
- s statinom, če imate trenutno težave z jetri.
- Zdravilo Nustendi vsebuje ezetimib. Kadar se zdravilo Nustendi daje skupaj s statinom, morate prebrati tudi informacije o ezetimibu v navodilu za uporabo za ta statin.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Nustendi se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- ste kdaj imeli protin;
- če imate hude težave z ledvicami;
- če imate zmerne ali hude težave z jetri. V tem primeru zdravilo Nustendi ni priporočljivo.

Preden začnete jemati zdravilo Nustendi s statinom (zdravilo za znižanje holesterola), mora zdravnik opraviti krvni test. Z njim preveri delovanje jeter.

Če jemljete statine, se takoj posvetujte z zdravnikom glede morebitnih nepojasnjenih bolečin, občutljivosti ali šibkosti v mišicah (glejte 'Druga zdravila in zdravilo Nustendi').

Če nameravate zanositi, se najprej posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vam bo svetoval, kako boste prenehali jemati zdravilo Nustendi, preden boste prenehali uporabljati katerokoli obliko kontracepcije.

Otroci in mladostniki

Zdravila Nustendi ne smete dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Uporaba zdravila Nustendi v tej starostni skupini ni bila proučevana.

Druga zdravila in zdravilo Nustendi

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Še zlasti povejte zdravniku, če jemljete zdravilo (zdravila) s katero koli od naslednjih učinkovin:

- atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin (uporabljajo se za zniževanje ravni holesterola in so znani kot statini).
Če hkrati jemljete statin in zdravilo Nustendi, se lahko tveganje za nastanek mišičnih bolezni poveča. O vsaki nepojasneni bolečini, občutljivosti ali oslabelosti mišic takoj obvestite zdravnika;
- bosentan (uporablja se za zdravljenje stanja, imenovanega pljučna arterijska hipertenzija);
- fimasartan (uporablja se za zdravljenje visokega krvnega tlaka in srčnega popuščanja);
- asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voksilaprevir (uporabljajo se za zdravljenje hepatitisa C);
- fenofibrat ali gemfibrozil (se tudi uporablja za zniževanje ravni holesterola).
Informacije o učinkih uporabe zdravila Nustendi z zdravili za zniževanje ravni holesterola, imenovanimi fibrati, niso na voljo;
- ciklosporin (pogosto se uporablja pri bolnikih s presajenimi organi);
- holestiramin (se tudi uporablja za zniževanje ravni holesterola), ker vpliva na način delovanja ezetimiba;
- zdravila za preprečevanje nastanka krvnih strdkov, kot so varfarin, acenokumarol, fluindion in fenprokumon.

Nosečnost in dojenje

Tega zdravila ne jemljite, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, saj obstaja možnost, da lahko škoduje nerojenemu otroku. Če zanosite med jemanjem tega zdravila, takoj pokličite zdravnika in prenehajte jemati zdravilo Nustendi.

- **Nosečnost**

Pred začetkom zdravljenja morate potrditi, da niste noseči in da uporabljate učinkovito kontracepcijo po nasvetu zdravnika. Če uporabljate kontracepcijske tablete in imate težave z drisko ali bruhanjem, ki trajajo več kot 2 dni, morate 7 dni po odpravi simptomov uporabljati drugo kontracepcijsko metodo (npr. kondom, diafragma).

Če se po začetku zdravljenja z zdravilom Nustendi odločite zanositi, obvestite zdravnika, ker bo treba zdravljenje spremeniti.

- **Dojenje**

Ne jemljite zdravila Nustendi, če dojite, ker ni znano, ali zdravilo Nustendi prehaja v mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Nustendi ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Vendar lahko nekateri ljudje po zaužitju zdravila Nustendi postanejo omotični. Izogibajte se vožnji ali upravljanju strojev, če menite, da je vaša sposobnost odzivanja zmanjšana.

Zdravilo Nustendi vsebuje laktozo in natrij

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako jemati zdravilo Nustendi

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena tableta enkrat na dan.

Če jemljete holestiramin, vzemite zdravilo Nustendi vsaj 2 uri pred jemanjem ali vsaj 4 ure po jemanju holestiramina.

Tableto pogoltnite celo s hrano ali med obroki.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Nustendi, kot bi smeli

Takoj pokličite zdravnika ali farmacevta.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Nustendi

Če opazite, da ste pozabili:

- vzeti odmerek še isti dan, vzemite pozabljeni odmerek, naslednji odmerek pa naslednji dan ob rednem času;
- vzeti odmerek prejšnji dan, vzemite tableto ob rednem času in ne nadomeščajte pozabljenega odmerka.

Če ste prenehali jemati zdravilo Nustendi

Ne prenehajte jemati zdravila Nustendi brez zdravnikovega dovoljenja, saj se vam lahko raven holesterola ponovno zviša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj pokličite zdravnika, če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov (pogostnost ni znana):

- bolečine v mišicah, občutljivost ali oslabeledost mišic (miopatija/rabdomioliza);
- rumenkasta koža in oči, bolečine v trebuhu, temen urin, otekli gležnji, zmanjšan apetit in občutek utrujenosti, kar bi lahko kazalo na težave z jetri (hepatitis);
- alergijske reakcije, vključno z izpuščaji in koprivnico; dvignjen rdeč izpuščaj, včasih z lezijami v obliki tarč (preobčutljivost/multiformni eritem);
- oteženo dihanje, ali otekanje obraza, ustnic, žrela ali jezika (anafilaksija/angioedem);
- žolčni kamni ali vnetje žolčnika (holelitiaza/olecistitis), kar lahko povzroči bolečine v trebuhu, siljenje na bruhanje, bruhanje, vnetje trebušne slinavke, pogosto s hudimi bolečinami v trebuhu (pankreatitis);
- zmanjšanje števila krvnih ploščic (trombocitov) v krvi, kar lahko povzroči nastanek modric/krvavitev (trombocitopenija).

Drugi neželeni učinki se lahko pojavijo z naslednjo pogostnostjo:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija);
- znižanje vrednosti hemoglobina (beljakovina v rdečih krvnih celicah, ki prenaša kisik);
- zvišane ravni sečne kisline v krvi;
- visoka raven sečne kisline v krvi, ki povzroči otekle, boleče sklepe (protin);
- zmanjšan apetit;
- omotica, glavobol;
- visok krvni tlak;
- kašelj;
- zaprtje, driska, bolečine v trebuhu;
- siljenje na bruhanje;
- suha usta;
- napihnenost in vetrovi, vnetje želodčne sluznice (gastritis);
- rezultati krvnega testa, ki kažejo na nepravilno delovanje jeter;
- mišični krč, bolečine v mišicah, bolečine v ramenih, nogah ali rokah, bolečine v hrbtu;
- krvni test, ki kaže zvišano raven kreatin kinaze (laboratorijski test poškodbe mišic);
- mišična oslabeledost, bolečine v sklepih (artralgija);
- zvišan kreatinin in sečninski dušik v krvi (laboratorijski testi delovanja ledvic);
- nenavadna utrujenost (onemoglost) ali oslabeledost (astenija),
- znižana hitrost glomerularne filtracije (merilo, kako dobro delujejo ledvice).

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- vročinski oblivi;
- bolečine v zgornjem delu trebuha, zgaga, prebavne motnje;
- srbenje;
- otekanje nog ali dlani;

- bolečine v vratu, prsnem košu, bolečina;
- izguba telesne mase;
- mišična oslabelost.

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- mravljinčenje;
- depresija;
- zasoplost.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Nustendi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Nustendi

- Učinkovini sta bempedojska kislina in ezetimib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg bempedojske kisline in 10 mg ezetimiba.
- Druge sestavine zdravila so:
 - laktoza monohidrat (glejte konec poglavja 2 pod „Zdravilo Nustendi vsebuje laktozo in natrij“);
 - mikrokristalna celuloza (E460);
 - natrijev karboksimetilškrob (vrsta A) (glejte konec poglavja 2 pod „Zdravilo Nustendi vsebuje laktozo in natrij“);
 - hidroksipropilceluloza (E463);
 - magnezijev stearat (E470b);
 - koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551);
 - natrijev lavrilsulfat (E487) (glejte konec poglavja 2 pod „Zdravilo Nustendi vsebuje laktozo in natrij“);
 - povidon (K30) (E1201);
 - delno hidroliziran polivinilalkohol (E1203), smukec (E553b), titanov dioksid (E171), indigotin (E132), glicerol monokaprilat monokaprinat, briljantno modro FCF (E133).

Izgled zdravila Nustendi in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete so modre, ovalne z vtisnjeno oznako „818“ na eni in „ESP“ na drugi strani. Velikost tablet: 15 mm × 7 mm × 5 mm

Zdravilo Nustendi je na voljo v plastičnih/aluminijastih pretisnih omotih v škatlah, ki vsebujejo 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ali 100 filmsko obloženih tablet ali v deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki v škatlah s po 10×1 , 50×1 ali 100×1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Nemčija

Proizvajalec

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.