

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nustendi 180 mg/10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 180 mg bempedinsyra och 10 mg ezetimib.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje 180 mg/10 mg filmdragerad tablett innehåller 71,6 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Blå, oval, filmdragerad tablett, cirka 15,00 mm × 7,00 mm × 5,00 mm, präglad med "818" på ena sidan och "ESP" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi

Nustendi är avsett för vuxna med primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär och icke-familjär) eller blandad dyslipidemi, som ett komplement till kost

- i kombination med en statin för patienter som inte lyckas nå målen för lågdensitetslipoproteinkolesterol (LDL-C) med den högsta tolererade dosen av en statin i tillägg till ezetimib (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4),
- ensamt till patienter som antingen är statinintoleranta eller för vilka en statin är kontraindicerad och som inte kan nå LDL-C-målen med enbart ezetimib,
- för patienter som redan behandlas med en kombination av bempedinsyra och ezetimib som separata tabletter med eller utan statin.

Kardiovaskulär sjukdom

Nustendi är indicerat för vuxna med etablerad eller hög risk för aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom, och syftar till att reducera den kardiovaskulära risken genom att sänka LDL-C-nivåerna, som ett komplement till korrigerande av andra riskfaktorer:

- för patienter som får den maximala tolererade dosen av en statin och är otillräckligt kontrollerad med tilläggsbehandling med ezetimib, eller
- för patienter som antingen är statinintoleranta eller för vilka statiner är kontraindicerade, och som är otillräckligt kontrollerade med behandling med ezetimib, eller
- för patienter som redan behandlas med en kombination av bempedinsyra och ezetimib som separata tabletter.

Se avsnitt 5.1 för studieresultat avseende effekterna av LDL-C, kardiovaskulära händelser och studerade populationer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Den rekommenderade dosen Nustendi är en filmdragerad tablett på 180 mg/10 mg en gång om dagen.

Samadministrering med resiner

Nustendi ska tas antingen minst 2 timmar före eller minst 4 timmar efter administrering av en resin.

Samtidig behandling med simvastatin

När Nustendi samadministreras med simvastatin ska simvastatindosen vara begränsad till 20 mg dagligen (eller 40 mg dagligen för patienter med svår hyperkolesterolemi och hög risk för kardiovaskulära komplikationer, som inte har uppnått sina behandlingsmål med lägre doser och när nyttan väntas uppväga riskerna) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Särskilda populationer

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Uppgifterna är begränsade när det gäller patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (definierad som en uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²), och patienter med njursjukdom i terminalfas (ESRD) på dialys har inte studerats med bempedinsyra. Ytterligare övervakning för biverkningar kan vara motiverad hos dessa patienter under behandling med Nustendi (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A). Behandling med Nustendi rekommenderas inte för patienter med måttligt (Child-Pugh B) eller kraftigt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion på grund av de okända effekterna av den ökade exponeringen för ezetimib (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt vid användning av Nustendi för barn under 18 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Varje filmdragerad tablett ska tas oralt med eller utan föda. Tabletten ska sväljas hel.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet (se avsnitt 4.6).
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Samtidig behandling med simvastatin > 40 mg dagligen (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5).
- Samadministrering av Nustendi med en statin är kontraindicerat för patienter med aktiv leversjukdom eller oförklarliga ihållande förhöjningar av serumtransaminaser.
- När Nustendi samadministreras med en statin ska produktresumén för det aktuella statinläkemedlet konsulteras.

4.4 Varningar och försiktighet

Potentiell risk för myopati vid samtidig användning av statiner

Bempedinsyra ökar plasmakoncentrationerna av statiner (se avsnitt 4.5). Statiner orsakar ibland myopati, som i sällsynta fall kan ta formen av rabdomyolys med eller utan akut njursvikt sekundärt till myoglobinuri och kan leda till döden. Efter att ezetimib släpptes på marknaden har mycket sällsynta fall av myopati och rabdomyolys rapporterats. De flesta patienter som utvecklade rabdomyolys använde en statin samtidigt med ezetimib.

Patienter som får Nustendi som tilläggsbehandling till en statin ska övervakas med avseende på biverkningar som hänger samman med användning av höga statindoser. Alla patienter som får Nustendi i tillägg till en statin ska informeras om den potentiella ökade risken för myopati och uppmanas att snabbt rapportera all oförklarlig smärta, ömhet eller svaghet i musklerna. Om sådana symtom uppträder när en patient får behandling med Nustendi och en statin ska lipidnivåer och biverkningar noga övervakas. Dessutom bör man överväga en lägre högsta dos av samma statin eller en alternativ statin eller att avbryta behandlingen med Nustendi och påbörja en alternativ lipidsänkande behandling. Om myopati bekräftas med en kreatinfosfokinasnivå (CPK) på $> 10 \times$ den övre gränsen för normalvärdet (ULN) ska Nustendi och den statin som patienten tar samtidigt omedelbart sättas ut.

Myosit med CPK-nivåer $> 10 \times$ ULN rapporterades sällan med bempedinsyra och bakgrundsbehandling med simvastatin 40 mg. Simvastatindoser > 40 mg ska inte användas tillsammans med Nustendi (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Ökade nivåer av serumurinsyra

Bempedinsyra kan höja nivån av serumurinsyra på grund av hämning av OAT2 i njurtubuli och kan orsaka eller förvärra hyperurikemi och utlösa gikt hos patienter med anamnes på gikt eller med benägenhet för gikt (se avsnitt 4.8). Behandling med Nustendi ska avbrytas vid hyperurikemi åtföljd av symtom på gikt.

Förhöjda leverenzymnivåer

I kliniska prövningar har förhöjningar med $> 3 \times$ ULN av leverenzymerna alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) rapporterats med bempedinsyra. Dessa förhöjningar har varit asymtomatiska och inte förknippade med förhöjningar med $\geq 2 \times$ ULN av bilirubin eller med kolestas och har återgått till baslinjen med fortsatt behandling eller efter avbruten behandling. Vid kontrollerade samadministreringsförsök med patienter som fått ezetimib med en statin har upprepade transaminasförhöjningar ($\geq 3 \times$ ULN) iakttagits. Leverfunktionstester ska utföras när behandlingen inleds. Behandling med Nustendi ska avbrytas om en ökning av transaminaserna med $> 3 \times$ ULN kvarstår (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Det finns begränsad erfarenhet av bempedinsyra hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (definierat som $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), och patienter med ESRD på dialys har inte undersökts med bempedinsyra (se avsnitt 5.2). Ytterligare övervakning för biverkningar kan vara motiverad för dessa patienter under behandling med Nustendi.

Nedsatt leverfunktion

På grund av de okända effekterna av den ökade exponeringen för ezetimib hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B och C) avråds från användning av Nustendi hos dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Fibrater

Säkerhet och effekt för ezetimib som administreras med fibrater har inte fastställts. Om gallstenssjukdom misstänks hos en patient som får Nustendi och fenofibrat, bör gallblåsan undersökas och behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Ciklosporin

Försiktighet bör iakttagas om Nustendi sätts in under pågående behandling med ciklosporin. Ciklosporinkoncentrationerna ska övervakas hos patienter som får Nustendi och ciklosporin (se avsnitt 4.5).

Antikoagulantia

Om Nustendi används som tillägg till warfarin, andra kumarinantikoagulantia eller fluindion, ska den internationella normaliserade kvoten (INR) övervakas på lämpligt sätt (se avsnitt 4.5).

Preventivmedel hos fertila kvinnor

Innan behandlingen sätts in hos fertila kvinnor ska lämpliga råd om effektiva preventivmedel ges och effektiva preventivmedel ska initieras.

Patienter som tar östrogenbaserade perorala preventivmedel ska informeras om möjlig förlust av effekt på grund av diarré och/eller kräkningar. Patienterna bör uppmanas att omedelbart kontakta läkare och sluta med behandlingen om de planerar att bli gravida eller om de blir gravida (se avsnitt 4.6).

Patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom

Evidens för användning av den fasta läkemedelskombinationen av bempedinsyra och ezetimib hos patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom finns endast tillgänglig för den lipidsänkande effekten, utan befintlig uppskattning av kardiovaskulär riskreduktion för patienter med ezetimib som primärprevention (se avsnitt 5.1).

Hjälpämnen

Nustendi innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 180 mg/10 mg filmdragerad tablett (daglig dos), dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga särskilda farmakokinetiska läkemedelsinteraktionsstudier har genomförts med Nustendi. Läkemedelsinteraktioner som har identifierats i studier med bempedinsyra respektive ezetimib används för att avgöra vilka interaktioner som kan uppstå med Nustendi.

Effekter av andra läkemedel på enskilda komponenter i Nustendi

Fibrater

Samtidig administrering av fenofibrat eller gemfibrozil gav en måttlig ökning av den totala ezetimibkoncentrationen (med omkring 1,5 respektive 1,7 gånger). Fenofibrat kan öka utsöndringen av kolesterol i gallan, vilket leder till gallstenssjukdom. I en preklinisk studie på hund ökade ezetimib kolesterolet i gallan i gallblåsan (se avsnitt 5.3). Det går inte att utesluta en risk för stenbildning vid terapeutisk användning av Nustendi.

Om gallstenssjukdom misstänks hos en patient som får Nustendi och fenofibrat, bör gallblåsan undersökas och en alternativ lipidsänkande behandling övervägas (se avsnitt 4.4).

Ciklosporin

I en studie med åtta njurtransplanterade patienter med kreatininclearance på > 50 ml/min på stabil dos ciklosporin resulterade en enkeldos på 10 mg ezetimib i en 3,4-faldig ökning (mellan 2,3 och 7,9 gånger) av genomsnittlig area under kurvan (AUC) för totalt ezetimib jämfört med resultatet hos en frisk kontrollpopulation som fick enbart ezetimib i en annan studie (n = 17). I en annan studie hade en njurtransplanterad patient med kraftigt nedsatt njurfunktion som fick ciklosporin och flera andra läkemedel 12 gånger större exponering för totalt ezetimib jämfört med motsvarande kontroller som fick enbart ezetimib. I en tvåperiods crossover-studie på tolv friska försökspersoner ledde daglig administrering av 20 mg ezetimib i 8 dagar med en enkeldos på 100 mg ciklosporin dag 7 till en genomsnittlig ökning av ciklosporin-AUC med 15 % (intervall: 10 % minskning till 51 % ökning) jämfört med enkeldos med enbart 100 mg ciklosporin. Det har inte gjorts någon kontrollerad studie av effekten av samadministrerat ezetimib på ciklosporinexponeringen hos njurtransplanterade patienter. Försiktighet ska iaktas om Nustendi sätts in under pågående behandling med ciklosporin. Ciklosporinkoncentrationerna ska övervakas hos patienter som får Nustendi och ciklosporin (se avsnitt 4.4).

Kolestyramin

Samtidig administrering av kolestyramin minskade genomsnittligt AUC för totalt ezetimib (ezetimib plus ezetimibglukuronid) med ungefär 55 %. Den successiva minskningen av lipoproteinkolesterol med låg densitet (LDL-C) på grund av tillägg av Nustendi till kolestyramin kan reduceras av denna interaktion (se avsnitt 4.2).

Transportörmedierade läkemedelsinteraktioner

In vitro-studier av läkemedelsinteraktion tyder på att varken bempedinsyra eller dess aktiva metabolit och glukuronidform är substrat till vanligen beskrivna läkemedelstransportörer, med undantag av bempedinsyraglukuronid, som är ett OAT3-substrat.

Probenecid

Probenecid, en hämmare av glukuronidkonjugering, studerades med avseende på möjlig inverkan på bempedinsyras farmakokinetik. Administrering av bempedinsyra 180 mg med steady-state-probenecid ledde till en 1,7-faldig ökning av bempedinsyra-AUC och en 1,9-faldig ökning av AUC för bempedinsyrans aktiva metabolit (ESP15228). Dessa öknings är inte kliniskt relevanta och påverkar inte doseringsrekommendationerna.

Effekter av enskilda komponenter i Nustendi på andra läkemedel

Statiner

De farmakokinetiska interaktionerna mellan bempedinsyra 180 mg och simvastatin 40 mg, atorvastatin 80 mg, pravastatin 80 mg och rosuvastatin 40 mg utvärderades i kliniska prövningar. Administrering av en enkeldos simvastatin 40 mg med steady-state-bempedinsyra 180 mg ledde till en 2-faldig ökning av exponeringen för simvastatinsyra. 1,4-faldiga till 1,5-faldiga öknings av AUC för atorvastatin, pravastatin och rosuvastatin (administrerade som enkeldoser) och/eller deras huvudmetaboliter observerades vid samadministrering med bempedinsyra 180 mg. Större öknings observerades när dessa statiner samadministrerades med en supratherapeutisk 240 mg-dos bempedinsyra (se avsnitt 4.4).

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner sågs när ezetimib samadministrerades med atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin, eller rosuvastatin.

Transportörmedierade läkemedelsinteraktioner

Bempedinsyra och dess glukuronid verkar svagt hämmande på OATP1B1 och OATP1B3 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Samadministrering av Nustendi med läkemedel som är substrat för OATP1B1 eller OATP1B3 (dvs. bosentan, fimasartan, asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir,

voxilaprevir och statiner såsom atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin och simvastatin [se avsnitt 4.4]) kan leda till ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel.

Bempedinsyra hämmar OAT2 *in vitro*, vilket kan vara den mekanism som ligger bakom mindre förhöjningar av kreatinin och urinsyra i serum (se avsnitt 4.8). Bempedinsyrans hämning av OAT2 har även potential att öka plasmakoncentrationerna av läkemedel som är substrat för OAT2. Bempedinsyra kan även ge en svag hämning av OAT3 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Antikoagulantia

Samtidig administrering av ezetimib (10 mg en gång dagligen) hade ingen signifikant inverkan på biotillgängligheten av warfarin eller protrombintid i en studie på tolv friska vuxna män. Det har dock förekommit rapporter efter godkännandet för försäljning om ökad INR hos patienter som fått ezetimib som tillägg till warfarin eller fluindion.

Om Nustendi läggs till warfarin, andra kumarinantikoagulantia eller fluindion ska INR övervakas på lämpligt sätt (se avsnitt 4.4).

Andra interaktioner som studerats

Bempedinsyra hade ingen effekt på farmakokinetiken av de orala preventivmedlen noretindron/etinylostradiol. I kliniska interaktionsstudier hade ezetimib ingen effekt på farmakokinetiken av de orala preventivmedlen etinylostradiol och levonorgestrel. Bempedinsyra hade ingen inverkan på farmakokinetiken eller farmakodynamiken av metformin.

I kliniska interaktionsstudier hade ezetimib ingen effekt på farmakokinetiken av dapson, dextrometorfan, digoxin, glipizid, tolbutamid eller midazolam vid samadministrering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Nustendi är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av Nustendi hos gravida kvinnor. Djurstudier med bempedinsyra har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Eftersom bempedinsyra minskar kolesterolsyntesen och eventuellt syntesen av andra kolesterolderivat som behövs för normal fosterutveckling, kan Nustendi orsaka fosterskador när det ges till gravida kvinnor. Nustendi ska sättas ut före befruktning eller så snart graviditet planeras eller konstateras (se avsnitt 4.3).

Kvinnor i fertil ålder

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är okänt om bempedinsyra/metaboliter eller ezetimib/metaboliter utsöndras i bröstmjölks. På grund av risken för allvarliga biverkningar ska kvinnor som tar Nustendi inte amma sina barn. Nustendi är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av Nustendi på fertiliteten hos människa. På grundval av djurstudier förväntas inga effekter av Nustendi på reproduktion eller fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nustendi har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid bilkörning eller användning av maskiner bör det tas i beaktande att yrsel har rapporterats med bempedinsyra och ezetimib (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna av Nustendi var hyperurikemi (4,7 %) och förstoppning (4,7 %).

I placebokontrollerade fas 3-studier av primär hyperlipidemi med bempedinsyra avbröt fler patienter på bempedinsyra jämfört med på placebo behandlingen på grund av muskelspasmer (0,7 % jämfört med 0,3 %), diarré (0,5 % jämfört med < 0,1 %), smärta i extremiteter (0,4 % jämfört med 0) och illamående (0,3 % jämfört med 0,2 %), även om skillnaderna mellan bempedinsyra och placebo inte var signifikanta.

Allvarliga biverkningar som rapporterades för ezetimib var myopati, rabdomyolys, hepatit, överkänslighet, anafylaxi, angioödem, erythema multiforme, kolelitis, kolecystit, pankreatit och trombocytopeni.

Biverkningslista i tabellform

Biverkningar som rapporterats med Nustendi visas per organsystemklass och frekvens i tabell 1. Alla ytterligare biverkningar som har rapporterats för bempedinsyra (baserat på incidensfrekvenser från fas 3-studierna av primär hyperlipidemi och exponeringsjusterade incidensfrekvenser från CLEAR Outcomes-studien) eller ezetimib har också redovisats för att tillhandahålla en mer heltäckande biverkningsprofil för Nustendi.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar (kliniska studier och erfarenhet efter godkännande för försäljning)

Organsystemklass (SOC)	Biverkningar	Frekvenskategorier
Biverkningar med Nustendi		
Blodet och lymfsystemet	Anemi Minskning av hemoglobin	Vanliga
Metabolism och nutrition	Hyperurikemi ^a	Vanliga
	Nedsatt aptit	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Huvudvärk	Vanliga
Blodkärl	Hypertoni	Vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Hosta	Vanliga

Organsystemklass (SOC)	Biverkningar	Frekvenskategorier
Magtarmkanalen	Förstoppning Diarré Buksmärtor Illamående Muntorrhet Gaser Gastrit	Vanliga
Lever och gallvägar	Förhöjning av resultat av leverfunktionstest ^b	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta Muskelkramper Myalgi Smärta i extremiteter Artralgi	Vanliga
Njurar och urinvägar	Ökning av kreatinin i blodet	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet Asteni	Vanliga
Ytterligare biverkningar med bempedinsyra		
Metabolism och nutrition	Gikt	Vanliga
	Viktminskning ^d	Mindre vanliga
Lever och gallvägar	Ökning av aspartataminotransferas	Vanliga
	Ökning av alaninaminotransferas	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	Minskad glomerulär filtrationshastighet	Vanliga
	Ökning av urea i blodet	Mindre vanliga
Ytterligare biverkningar med ezetimib		
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner, inklusive hudutslag, urtikaria, anafylaxi och angioödem	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Depression	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi ^c	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Blodvallning	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Dyspné	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Dyspepsi Gastroesofagal reflux	Mindre vanliga
	Pankreatit	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar	Ökning av aspartataminotransferas Ökning av alaninaminotransferas Ökning av gammaglutamyltransferas	Mindre vanliga

Organsystemklass (SOC)	Biverkningar	Frekvenskategorier
	Hepatit Gallstenssjukdom Kolecystit	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Pruritus ^c	Mindre vanliga
	Erythema multiforme	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Förhöjt CPK i blodet	Vanliga
	Nacksmärta Muskelsvaghet ^c	Mindre vanliga
	Myopati/rabdomyolys	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Bröstmärta Smärta Perifert ödem ^c	Mindre vanliga

- Hyperurikemi innefattar hyperurikemi och förhöjd urinsyra i blodet.
- Förhöjda resultat vid leverfunktionstest omfattar både förhöjda nivåer och onormala resultat vid tester av leverfunktionen.
- Biverkningar med ezetimib samadministrerat med en statin.
- (CLEAR Outcomes-studien) Viktminskning observerades endast hos patienter med ett baslinje-BMI (body mass index) på > 30 kg/m² med en genomsnittlig viktminskning på -2,28 kg vid månad 36. Den genomsnittliga viktminskningen var < 0,5 kg hos patienter med baslinje-BMI på 25 till < 30 kg/m². Bempedinsyra associerades inte med en genomsnittlig viktminskning hos patienter med baslinje-BMI på < 25 kg/m².

Beskrivning av utvalda biverkningar

Ökade nivåer av serumurinsyra

Nustendi orsakar ökade nivåer av serumurinsyra, troligen på grund av bempedinsyrans hämning av OAT2 i njurtubuli (se avsnitt 4.5). En genomsnittlig ökning med 35,7 mikromol/l (0,6 mg/dl) av urinsyra jämfört med vid baslinjen observerades med Nustendi vid vecka 12. Förhöjningarna av serumurinsyra inträffade vanligen inom de första 4 veckorna av behandlingen och serumurinsyran återgick till baslinjen efter att behandlingen satts ut. Det förekom inga rapporter om gikt med Nustendi. I fas 3-studierna av primär hyperlipidemi med bempedinsyra rapporterades gikt hos 1,4 % av patienterna som behandlades med bempedinsyra och hos 0,4 % av patienterna som behandlades med placebo. I CLEAR Outcomes-studien observerades vid månad 3 en genomsnittlig ökning med 47,6 mikromol/l (0,8 mg/dl) av urinsyra jämfört med vid baslinjen hos patienter som behandlades med bempedinsyra, och gikt rapporterades också oftare hos patienter som behandlades med bempedinsyra (3,1 %) än hos patienter som behandlades med placebo (2,1 %). I båda behandlingsgrupperna var det mer sannolikt att patienter som rapporterade gikt hade en sjukdomshistoria med gikt och/eller baslinjenivåer av urinsyra över ULN (se avsnitt 4.4).

Effekter på serumkreatinin och ureakvävenivåer i blodet

Nustendi ökar nivåerna av serumkreatinin och ureakväve i blodet (BUN). En genomsnittlig ökning med 1,8 mikromol/l (0,02 mg/dl) av serumkreatinin och en genomsnittlig ökning med 1,0 mmol/l (2,7 mg/dl) av BUN jämfört med baslinjen observerades med Nustendi vid vecka 12. De förhöjda nivåerna av serumkreatinin och BUN inträffade vanligtvis under de första 4 veckorna av behandlingen, förblev sedan stabila och återgick till baslinjen efter att behandlingen satts ut. Liknande genomsnittliga öknings av serumkreatinin (5,8 mikromol/l (0,066 mg/dl)) och BUN (0,82 mmol/l (2,3 mg/dl)) observerades med bempedinsyra i CLEAR Outcomes-studien.

De observerade ökningarna av serumkreatinin kan vara förknippade med bempedinsyras hämning av OAT2-beroende sekretion av kreatinin från njurtubuli (se avsnitt 4.5), vilket speglar en interaktion mellan läkemedel och endogent substrat och inte tycks tyda på försämrad njurfunktion. Denna effekt ska beaktas vid tolkningen av förändringar av beräknad kreatininclearance hos patienter på Nustendi, i synnerhet hos patienter med sjukdomar eller som står på läkemedel som kräver övervakning av beräknad kreatininclearance.

Förhöjda leverenzymnivåer

Förhöjda nivåer av levertransaminas (ASAT och/eller ALAT) med $\geq 3 \times \text{ULN}$ rapporterades hos 2,4 % av patienterna som behandlades med Nustendi jämfört med inga patienter som fick placebo. I fyra fas 3-studier av primär hyperlipidemi med bempedinsyra var incidensen av förhöjningar ($\geq 3 \times \text{ULN}$) av levertransaminas (ASAT och/eller ALAT) 0,7 % för patienter som behandlades med bempedinsyra och 0,3 % för placebo. I kontrollerade kliniska kombinationsprövningar av ezetimib insatt samtidigt med en statin, var incidensen av på varandra följande förhöjningar ($\geq 3 \times \text{ULN}$) av levertransaminasnivåerna 1,3 % för patienter som behandlades med ezetimib tillsammans med statiner och 0,4 % för patienter som behandlades med enbart statiner. I CLEAR Outcomes-studien förekom incidensen av förhöjningar $\geq 3 \times \text{ULN}$ av levertransaminaser också oftare hos patienter som behandlades med bempedinsyra (1,6 %) än hos patienter som behandlades med placebo (1,0 %). De förhöjda transaminasnivåerna med bempedinsyra eller ezetimib var inte förknippade med andra tecken på nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Minskning av hemoglobin

I fas 3-studierna av primär hyperlipidemi med bempedinsyra minskade hemoglobin från baslinjen med $\geq 20 \text{ g/l}$, och $<$ undre gränsen för normalt (LLN) observerades hos 4,6 % av patienterna i bempedinsyragruppen jämfört med 1,9 % av patienterna på placebo. Över 50 g/l och minskningar av hemoglobin motsvarande $< \text{LLN}$ rapporterades med motsvarande frekvenser i bempedinsyra- och placebogrupperna (0,2 % i båda grupperna). Minskningen av hemoglobin inträffade oftast under de första 4 veckorna av behandlingen och hemoglobinet återgick till baslinjen efter att behandlingen satts ut. Bland patienter som hade normala hemoglobinvärden vid baslinjen hade 1,4 % i bempedinsyragruppen och 0,4 % i placebogruppen hemoglobinvärden som låg under LLN under behandlingen. I fas 3-studierna av primär hyperlipidemi rapporterades anemi hos 2,5 % av de patienter som behandlades med bempedinsyra och hos 1,6 % av de patienter som fick placebo. I CLEAR Outcomes-studien observerades liknande minskningar av hemoglobin, och anemi rapporterades också oftare hos de patienter som behandlades med bempedinsyra (4,7 %) jämfört med de patienter som fick placebo (3,9 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I händelse av överdosering ska patienten behandlas symtomatiskt och stödjande åtgärder sättas in vid behov.

Bempedinsyra

Doser på upp till 240 mg/dag (1,3 gånger den rekommenderade dosen) har administrerats i kliniska prövningar utan belägg för dosbegränsande toxicitet. Inga biverkningar observerades i djurstudier vid upp till 14 gånger högre exponering än hos patienter som behandlas med bempedinsyra 180 mg en gång dagligen.

Ezetimib

I kliniska studier administrerades ezetimib 50 mg/dag till 15 friska personer i upp till 14 dagar eller 40 mg/dag till 18 patienter med primär hyperkolesterolemi i upp till 56 dagar, utan att detta ledde till någon ökning av frekvensen av biverkningar. Hos djur observerades ingen toxicitet efter orala enkeldoser på 5 000 mg/kg ezetimib hos råttor och mus och 3 000 mg/kg hos hund.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel som påverkar serumlipidnivåerna, kombinationer av olika medel som påverkar serumserumlipidnivåerna, ATC-kod: C10BA10

Verkningsmekanism

Nustendi innehåller bempedinsyra och ezetimib, två LDL-C-sänkande substanser med kompletterande verkningsmekanismer. Det sänker förhöjda LDL-C-värden genom dubbel hämning av kolesterolsyntesen i levern och kolesterolupptaget i tarmen.

Bempedinsyra

Bempedinsyra är en hämmare av adenosintrifosfatcitratlyas (ACL), som sänker LDL-C-nivåerna genom att hämma kolesterolsyntesen i levern. ACL är ett enzym uppströms om 3-hydroxi-3-metylglutaryl-koenzym A-reduktas (HMG-CoA-reduktas) i biosyntesvägen för kolesterol. Bempedinsyra kräver aktivering av koenzym A (CoA) genom mycket långkedjigt acyl-CoA-syntetas 1 (ACSVL1) till ETC-1002-CoA. ACSVL1 uttrycks primärt i levern och inte i skelettmuskulaturen. Hämning av ACL genom ETC-1002-CoA ger nedsatt kolesterolsyntes i levern och sänker LDL-C-nivåerna i blodet genom uppreglering av receptorer för lipoprotein med låg densitet. Dessutom leder hämning av ACL genom ETC-1002-CoA till samtidig dämpning av biosyntesen av fettsyror i levern.

Ezetimib

Ezetimib sänker kolesterolhalten i blodet genom att hämma upptaget av kolesterol i tunntarmen. Det molekylära målet för ezetimib har visats vara steroltransportören NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1), som medverkar i tarmupptaget av kolesterol och fytosteroler. Ezetimib söker sig till tunntarmens mikrovilli och hämmar upptaget av kolesterol, vilket leder till att transporten av kolesterol från tunntarmen till levern minskar.

Farmakodynamisk effekt

Administrering av bempedinsyra och ezetimib ensamt och i kombination med andra lipidmodifierande läkemedel minskar nivåerna av LDL-C, icke-högdensitets lipoproteinkolesterol (icke-HDL-C), apolipoprotein B (apo B) och totalkolesterol (TC) hos patienter med hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi. Bempedinsyra minskar C-reaktivt protein (CRP) hos patienter med hyperlipidemi.

Eftersom patienter med diabetes löper hög risk för aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom ingick patienter med diabetes mellitus i de kliniska prövningarna med bempedinsyra. Bland patientundergrupperna med diabetes konstaterades lägre nivåer av hemoglobin A1C (HbA1c) jämfört med placebo (i genomsnitt 0,2 %). Hos patienter utan diabetes observerades ingen skillnad i HbA1c mellan bempedinsyra och placebo, och det fanns inga skillnader i hypoglykemifrekvenserna.

Hjärtats elektrofysiologi

En QT-prövning har genomförts för bempedinsyra. Vid en dos på 240 mg (1,3 gånger den godkända rekommenderade dosen) förlängs inte QT-intervallet i någon kliniskt relevant utsträckning.

Effekten av ezetimib eller kombinationsregimen bempedinsyra/ezetimib på QT-intervallet har inte utvärderats.

Klinisk effekt och säkerhet

Ezetimib 10 mg har visat sig minska frekvensen av kardiovaskulära händelser.

Klinisk effekt och säkerhet vid primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi

Effekten av Nustendi bedömdes i en känslighetsanalys av 301 patienter som fick behandling i CLEAR Combo (studie 1002-053). Denna analys uteslöt alla data från 3 studieplatser (81 patienter) på grund av patienternas systematiska bristande efterlevnad av samtliga fyra behandlingar. Studien var en 12 veckor lång, 4-armad, randomiserad, dubbelblind multicenterstudie med parallella grupper med patienter med hög kardiovaskulär risk och hyperlipidemi. Patienterna randomiserades enligt 2:2:2:1 och fick antingen Nustendi oralt i dosen 180 mg/10 mg per dag (n = 86), bempedinsyra 180 mg per dag (n = 88), ezetimib 10 mg per dag (n = 86) eller placebo en gång dagligen (n = 41) som tillägg till högsta tolererade statinbehandling. Den högsta tolererade statinbehandlingen kunde omfatta andra statinregimer än daglig dosering eller ingen statin. Patienterna stratifierades efter kardiovaskulär risk och statinintensitet vid baslinjen. Patienter som stod på simvastatin 40 mg per dag eller mer uteslöts från prövningen.

Demografiska faktorer och sjukdomsegenskaper vid baslinjen balanserades mellan behandlingsarmarna. Genomsnittsåldern vid baslinjen var 64 år (intervall: 30–87 år), 50 % var ≥ 65 år, 50 % var kvinnor, 81 % var vita, 17 % var svarta, 1 % var asiater och 1 % var övriga. Vid tidpunkten för randomisering fick 61 % av patienterna på bempedinsyra/ezetimib, 69 % på bempedinsyra, 63 % på ezetimib och 66 % på placebo statinbehandling, och 36 % av patienterna på bempedinsyra/ezetimib, 35 % av patienterna på bempedinsyra, 29 % av patienterna på ezetimib och 41 % av patienterna på placebo fick högintensiv statinbehandling. Medelvärdet för LDL-C vid baslinjen var 3,9 mmol/l (149,7 mg/dl). Merparten av patienterna (94 %) slutförde studien.

Nustendi minskade LDL-C-halterna signifikant från baslinjen till vecka 12 jämfört med placebo (-38,0 %, 95 % CI: -46,5 %, -29,6 %, $p < 0,001$). De största LDL-C-sänkande effekterna observerades redan vecka 4 och effekten varade under hela prövningen. Nustendi gav även en signifikant minskning av icke-HDL-C, apo B och TC (se tabell 2).

Tabell 2: Behandlingseffekter av Nustendi på lipidparametrar hos patienter med hög kardiovaskulär risk och hyperlipidemi vid bakgrundsstatinregimer (genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen till vecka 12)

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

apo B = apolipoprotein B, HDL-C = lipoproteinkolesterol med hög densitet, LDL-C = lipoproteinkolesterol med låg densitet, LS = minsta kvadratmetoden, TC = total kolesterol.

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

Administrering av bempedinsyra med bakgrundsbehandling med ezetimib

CLEAR Tranquility (studie 1002-048) var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 12 veckor lång multicenterstudie i fas 3 av primär hyperlipidemi för att utvärdera effekten av bempedinsyra jämfört med placebo när det gällde att sänka LDL-C som tillägg till ezetimib hos patienter med förhöjt LDL-C som hade en historik med statinintolerans och inte tolererade mer än den lägsta godkända startdosen av en statin. Prövningen inkluderade 269 patienter som randomiserades 2:1 för att få antingen bempedinsyra (n = 181) eller placebo (n = 88) som tillägg till ezetimib 10 mg dagligen i 12 veckor.

Genomsnittsåldern vid baslinjen var 64 år (intervall: 30–86 år), 55 % var ≥ 65 år, 61 % var kvinnor, 89 % var vita, 8 % var svarta, 2 % var asiater och 1 % var övriga. Medelvärdet för LDL-C vid

baslinjen var 3,3 mmol/l (127,6 mg/dl). Vid tidpunkten för randomiseringen fick 33 % av patienterna på bempedinsyra jämfört med 28 % av dem på placebo statinbehandling med mindre än eller lika med de lägsta godkända doserna. Administrering av bempedinsyra till patienter på bakgrundsbehandling med ezetimib gav en signifikant minskning av LDL-C från baslinjen till vecka 12 jämfört med placebo och ezetimib ($p < 0,001$). Administrering av bempedinsyra med bakgrundsbehandling med ezetimib gav även en signifikant minskning av icke-HDL-C, apo B och TC (se tabell 3).

Tabell 3: Behandlingseffekter av bempedinsyra jämfört med placebo när det gäller statintoleranta patienter på bakgrundsbehandling med ezetimib (genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen till vecka 12)

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

apo B = apolipoprotein B, HDL-C = lipoproteinkolesterol med hög densitet, LDL-C = lipoproteinkolesterol med låg densitet, LS = minsta kvadratmetoden, TC = total kolesterol.

Bakgrundsstatin: atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin och lovastatin

a. Procentuell ändring från baslinjen undersöktes genom analys av kovarians (ANCOVA) med behandlings- och randomiseringsstrata som faktorer och lipidparameter vid baslinjen som kovariat.

Klinisk effekt och säkerhet vid förebyggande av kardiovaskulära händelser

CLEAR Outcomes (studie 1002-043) var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad och händelsestyrd multicenterstudie av 13 970 vuxna patienter med etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (CVD) (70 %) eller som löpte stor risk för aterosklerotisk CVD (30 %). Patienter med etablerad CVD hade en dokumenterad sjukdomshistoria med kransartärsjukdom, symtomatisk perifer artärsjukdom och/eller cerebrovaskulär aterosklerotisk sjukdom. Patienter utan etablerad CVD betraktades som hög risk för CVD baserat på att de uppfyllde minst ett av följande kriterier: (1) diabetes mellitus (typ 1 eller typ 2) hos kvinnor över 65 år eller män över 60 år, eller (2) Reynolds riskpoäng på > 30 % eller SCORE-poäng på $> 7,5$ % under 10 år, eller (3) kransartärkalciumpoäng på > 400 Agatston-enheter vid någon tidigare tidpunkt. Patienterna randomiserades 1:1 till att få antingen bempedinsyra 180 mg per dag ($n = 6\,992$) eller placebo ($n = 6\,978$), ensamt eller som tillägg till andra lipidsänkande bakgrundsbehandlingar som kunde inkludera mycket låga doser av statiner. Totalt följdes fler än 95 % av patienterna fram till slutet av studien eller döden, och färre än 1 % försvann under uppföljningen. Mediantid för uppföljning var 3,4 år.

Vid baslinjen var medelåldern 65,5 år och 48 % var kvinnor. 91 % var vita. Utvalda ytterligare baslinjeegenskaper inkluderade hypertoni (85 %), diabetes mellitus (46 %), pre-diabetes mellitus (42 %), pågående tobaksbruk (22 %), eGFR < 60 ml/min per $1,73\text{ m}^2$ (21 %) och kroppsmasseindex på $29,9\text{ kg/m}^2$. Genomsnittligt LDL-C vid baslinjen var 3,6 mmol/l (139 mg/dl). Vid baslinjen stod 41 % av patienterna på minst en lipidmodifierande behandling inklusive ezetimib (12 %) och en mycket låg statindos (23 %).

Bempedinsyra minskade risken signifikant för det primära sammansatta effektmåttet allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE-4) som bestod av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller kranskärlsrevaskularisering med 13 % jämfört med placebo (riskkvot: 0,87; 95 %

KI: 0,79, 0,96; p = 0,0037), och risken för det viktiga sekundära sammansatta MACE-3-effektmåttet (kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke) minskades signifikant med 15 % jämfört med placebo (riskkvot: 0,85; 95 % KI: 0,76, 0,96; p = 0,0058). Resultatet för det primära sammansatta effektmåttet var i allmänhet konsekvent för de fördefinierade undergrupperna (inklusive ålder, etnicitet, kön, LDL-C-kategori, statinanvändning, ezetimibanvändning och diabetes vid baslinjen). Punktskattningen för MACE-4-riskkvoten var 0,94 (95 % KI: 0,74, 1,20) i undergruppen med patienter som använde ezetimib vid baslinjen. För den begränsade undergruppen med patienter som använde ezetimib vid baslinjen och med hög kardiovaskulär risk (n = 335) var sänkningen av LDL-C -26,7 % (95 % KI: -30,9 %, -22,4 %) men den kardiovaskulära riskreduktionen kunde inte uppskattas.

Inverkan av bempedinsyra på de enskilda komponenterna av det primära effektmåttet inkluderade en minskning på 27 % av risken för icke-fatal hjärtinfarkt och en minskning på 19 % av risken för kranskärlsrevaskularisering jämfört med placebo. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i minskning av icke-fatal stroke och risk för kardiovaskulär död jämfört med placebo. Resultaten för de viktiga primära och sekundära effektmåtten visas i tabell 4. Kaplan-Meier-kurvornas uppskattningar av den kumulativa incidensen för det primära effektmåttet MACE-4 och det sekundära effektmåttet MACE-3 visas i figur 1 och 2 nedan. Den kumulativa incidensen för det primära effektmåttet MACE-4 är separat vid månad 6.

Vidare var skillnaden mellan bempedinsyra och placebo i genomsnittlig procentuell förändring av LDL-C från baslinjen till månad 6 20 % (95 % KI: -21 %, -19 %).

Tabell 4: Effekt av bempedinsyra på allvarliga kardiovaskulära händelser

	Bempedinsyra ra N = 6 992	Placebo N = 6 978	Bempedinsyra vs. placebo
Effektmått	n (%)	n (%)	Riskkvot^a (95 % KI) p-värde^b
Primärt sammansatt effektmått			
Kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke, kranskärlsrevaskularisering (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79; 0,96) 0,0037
Komponenter i primärt effektmått			
Icke-fatal hjärtinfarkt	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62; 0,87)
Kranskärlsrevaskularisering	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92)
Icke-fatal stroke	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64; 1,05)
Kardiovaskulär död	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88; 1,24)
Viktiga sekundära effektmått			
Kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76; 0,96) 0,0058
Fatal och icke-fatal hjärtinfarkt	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66; 0,91) 0,0016
Kranskärlsrevaskularisering	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92) 0,0013
Fatal och icke-fatal stroke	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67; 1,07) ES

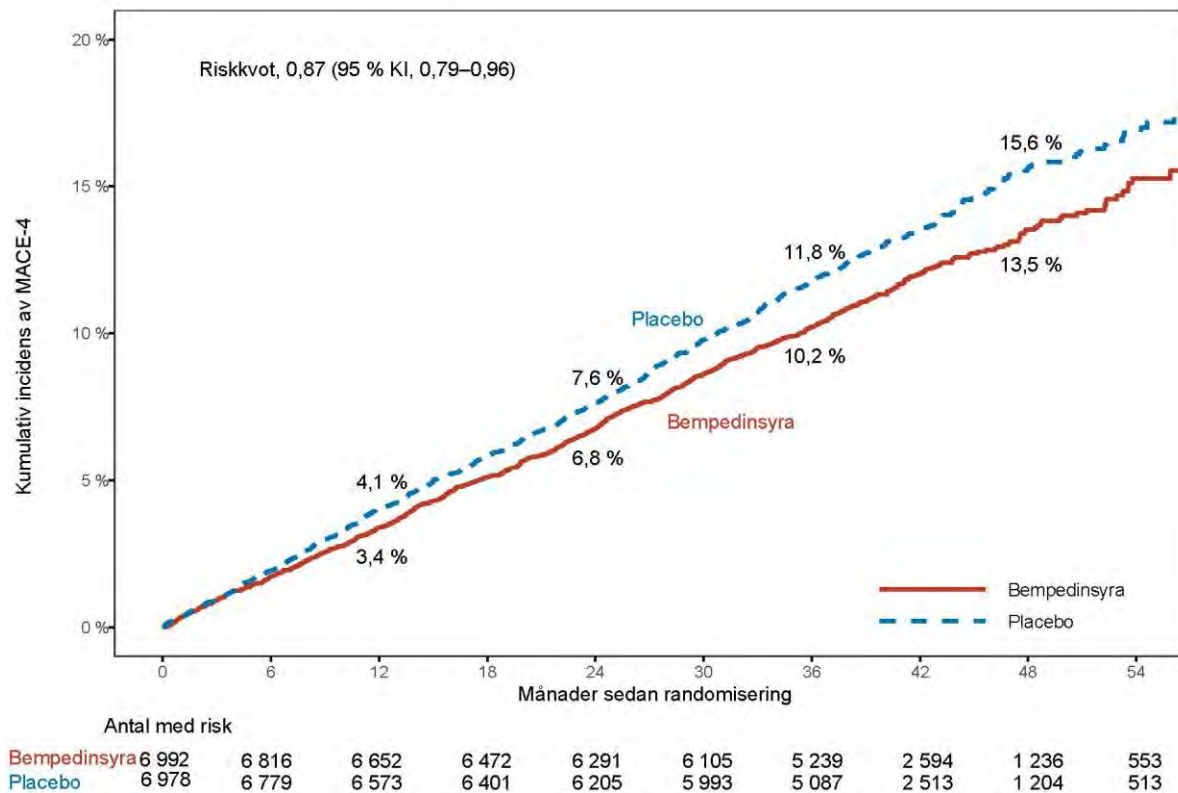
KI = konfidensintervall; MACE = allvarlig kardiovaskulär händelse; ES = ej signifikant

a. Riskkvot och motsvarande 95 % KI baseras på en Cox proportionell riskmodell där behandling visas som förklarande variabel.

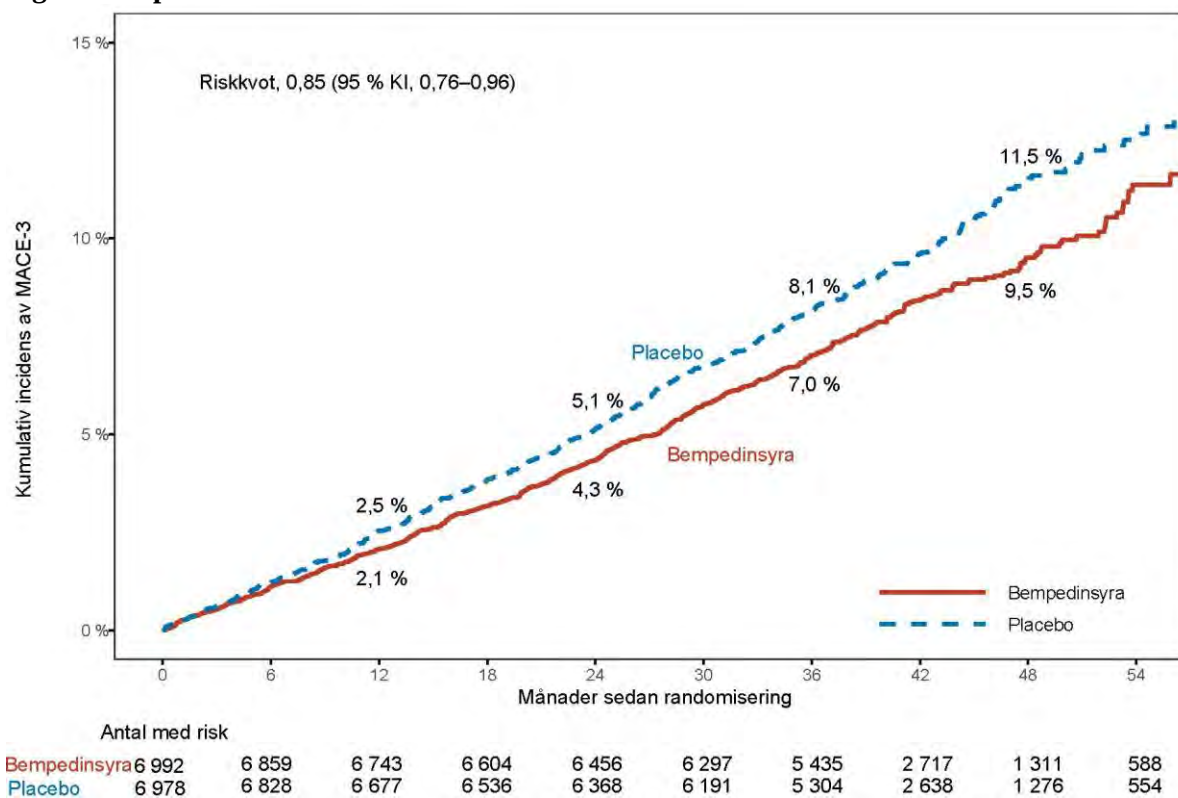
b. p-värde baserades på ett log-rank-test.

Anm.: I denna tabell visas även tid till första förekomst för varje komponent i MACE; patienterna kan ingå i mer än 1 kategori.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva för tid till första förekomst av MACE-4



Figur 2: Kaplan-Meier-kurva för tid till första förekomst av MACE-3



MACE = allvarlig kardiovaskulär händelse

Anm.: MACE-3 definieras som det sammansatta effektmåttet bestående av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Nustendi för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av förhöjt kolesterol (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Nustendi

Bempedinsyra/ezetimib-tabletterna hade en liknande biotillgänglighet som de enskilda tabletterna, som samadministrerades. Värdena för maximal serumkoncentration ($C_{\max}$) för bempedinsyra och dess aktiva metabolit (ESP15228) var likartade mellan läkemedelsformerna, men $C_{\max}$ -värdena för ezetimib och ezetimidglukuronid var omkring 13 % respektive 22 % lägre för bempedinsyra/ezetimib jämfört med de enskilda tabletter som samadministrerades. Med tanke på den likartade totala omfattningen av exponeringen av ezetimib och ezetimidglukuronid (mätt som AUC), är ett 22 % lägre $C_{\max}$ -värde sannolikt inte kliniskt signifikant.

Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion sågs när ezetimib samadministrerades med bempedinsyra. AUC och $C_{\max}$ för totalt ezetimib (ezetimib och dess glukuronidform) och ezetimidglukuronid ökade med omkring 1,6 respektive 1,8 gånger när en enkeldos ezetimib togs med steady-state-bempedinsyra. Denna ökning beror sannolikt på bempedinsyrans hämning av OATP1B1, som leder till minskat upptag i levern och därefter minskad eliminering av ezetimidglukuronid. Ökningen av AUC och $C_{\max}$ för ezetimib var mindre än 20 %.

Bempedinsyra

Farmakokinetiska data visar att bempedinsyra tas upp med en mediantid till maximal koncentration på 3,5 vid administrering av Nustendi 180 mg tabletter. De farmakokinetiska parametrarna för

bempedinsyra visas som medelvärde (standardavvikelse [SD]) om inte annat anges. Bempedinsyra kan betraktas som ett proläkemedel som aktiveras intracellulärt av ACSVL1 till ETC-1002-CoA. Steady-state- $C_{\max}$ och AUC efter administrering av flera doser till patienter med hyperkolesterolemi var 24,8 (6,9) mikrogram/ml respektive 348 (120) mikrogram·h/ml. Bempedinsyrans steady-state-farmakokinetik var generellt linjär i ett intervall från 120 mg till 220 mg. Det fanns inga tidsberoende förändringar av bempedinsyras farmakokinetik efter upprepad administrering av den rekommenderade dosen, och steady-state för bempedinsyra uppnåddes efter 7 dagar. Den genomsnittliga ackumuleringen av bempedinsyra var omkring 2,3 gånger.

Ezetimib

Efter oral administrering absorberas ezetimib snabbt och konjugeras i stor utsträckning till en farmakologiskt aktiv fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). Medelvärdet för $C_{\max}$ föreligger inom 1-2 timmar för ezetimibglukuronid och 4-12 timmar för ezetimib. Den absoluta biotillgängligheten för ezetimib kan inte fastställas eftersom föreningen är så gott som olöslig i vattenmedier som lämpar sig för injektion. Ezetimib genomgår en omfattande enterohepatisk cykel, och flera toppar för ezetimib kan observeras.

Effekt av föda

Efter administrering av bempedinsyra/ezetimib med en frukost med högt fett- och kaloriinnehåll till friska försökspersoner var AUC för bempedinsyra och ezetimib jämförbara med nivåerna vid fasta. Jämfört med vid fasta resulterade administrering i samband med födointag i en 30-procentig respektive 12-procentig sänkning av $C_{\max}$ för bempedinsyra respektive för ezetimib. Jämfört med vid fasta resulterade administrering i samband med födointag i en 12-procentig respektive en 42-procentig minskning av AUC respektive $C_{\max}$ för ezetimibglukuronid. Effekten av föda anses inte vara kliniskt signifikant.

Distribution

Bempedinsyra

Den påvisbara distributionsvolymen (V/F) för bempedinsyra var 18 l. Plasmaproteinbindningen för bempedinsyra, dess glukuronid och dess aktiva metabolit, ESP15228, var 99,3 %, 98,8 % respektive 99,2 %. Bempedinsyra tas inte upp i röda blodkroppar.

Ezetimib

Ezetimib och ezetimibglukuronid är bundna till humana plasmaproteiner till 99,7 % respektive 88-92 %.

Metabolism

Bempedinsyra

Enligt metaboliska *in vitro*-studier metaboliseras varken bempedinsyra eller dess aktiva metabolit eller glukuronidformer av och varken hämmar eller inducerar cytokrom P450-enzym.

Den primära elimineringsvägen för bempedinsyra är metabolisering till acylglukuronid. Bempedinsyra omvandlas också reversibelt till en aktiv metabolit (ESP15228) baserat på aldo-keto-reduktasaktivitet som observerats *in vitro* från human lever. Medelvärdet för förhållandet mellan AUC för metabolit och modersubstans för ESP15228 i blodet efter upprepad dosering var 18 % och förblev konstant över tid. Både bempedinsyra och ESP15228 omvandlas till inaktiva glukuronidkonjugat *in vitro* av UDP-glukuronosyltransferas-2B7 (UGT2B7). Bempedinsyra, ESP15228 och deras respektive konjugerade former upptäcktes i plasma, där bempedinsyra stod för den största delen (46 %) av $AUC_{0-48 \text{ tim}}$ och dess glukuronid för den näst största andelen (30 %). ESP15228 och dess glukuronid representerade 10 % respektive 11 % av $AUC_{0-48 \text{ tim}}$ i plasma.

Steady-state- $C_{\max}$ och -AUC för den ekvipotenta aktiva metaboliten (ESP15228) av bempedinsyra hos patienter med hyperkolesterolemi var 3,0 (1,4) mikrogram/ml respektive 54,1 (26,4) mikrogram·h/ml. ESP15228 bidrog sannolikt endast i låg grad till den totala kliniska aktiviteten av bempedinsyra baserat på systemisk exponering och farmakokinetiska egenskaper.

Ezetimib

I prekliniska studier har det visats att ezetimib inte inducerar läkemedelsmetaboliserande cytokrom P450-enzym. Inga kliniskt signifikant farmakokinetiska interaktioner har observerats mellan ezetimib och läkemedel som man vet metaboliseras av cytokromerna P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 och 3A4 eller av N-acetyltransferas. Ezetimib metaboliseras främst i tunntarmen och levern via glukuronidkonjugering (en fas II-reaktion) och utsöndras sedan via gallan. Minimal oxidativ metabolism (en fas I-reaktion) har iakttagits hos alla utvärderade arter. Ezetimib och ezetimibglukuronid är de dominerande läkemedelshärledda föreningar som hittats i plasma, där de utgör cirka 10-20 % respektive 80-90 % av det totala läkemedlet i plasma. Både ezetimib och ezetimibglukuronid elimineras långsamt från plasma utan evidens på någon betydande enterohepatisk recirkulation.

Eliminering

Bempedinsyra

Steady-state-clearance (CL/F) av bempedinsyra fastställd från en populationsfarmakokinetisk (PK) analys på patienter med hyperkolesterolemi var 12,1 ml/min efter dosering en gång dagligen. Renal clearance av oförändrad bempedinsyra utgjorde mindre än 2 % av total clearance. Medelvärde (SD) för halveringstiden för bempedinsyra hos människa var 19 (10) timmar vid steady state.

Efter en oral engångsadministrering av 240 mg bempedinsyra (1,3 gånger den godkända rekommenderade dosen) återfanns 62,1 % av den totala dosen (bempedinsyra och dess metaboliter) i urin, huvudsakligen som acylglukuronidkonjugatet av bempedinsyra, och 25,4 % återfanns i avföring. Mindre än 5 % av den administrerade dosen utsöndrades som oförändrad bempedinsyra i avföring och urin tillsammans.

Ezetimib

Efter oral administrering av ¹⁴C-ezetimib (20 mg) till människa stod totalt ezetimib (ezetimib och ezetimibglukuronid) för ungefär 93 % av den totala radioaktiviteten i plasma. Omkring 78 % respektive 11 % av den administrerade radioaktiviteten återfanns i avföring respektive urin under en 10-dagars insamlingsperiod. Efter 48 timmar fanns inga påvisbara halter av radioaktivitet i plasma. Halveringstiden för ezetimib och ezetimibglukuronid är cirka 22 timmar.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Bempedinsyra

Farmakokinetiken för bempedinsyra utvärderades i en populationsfarmakokinetisk analys av sammanställda data från alla kliniska prövningar (n = 2 261) för att bedöma njurfunktionen vid steady state-AUC för bempedinsyra och i en farmakokinetisk enkeldosstudie hos patienter med varierande njurfunktionsgrad. Jämfört med patienter med normal njurfunktion var medele exponeringarna för bempedinsyra hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion 1,4 gånger högre (90 % PI: 1,3; 1,4) respektive 1,9 gånger högre (90 % PI: 1,7; 2,0) (se avsnitt 4.4).

Informationen för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion är begränsad. I en enkeldosstudie var AUC för bempedinsyra 2,4 gånger högre hos patienter (n = 5) med kraftigt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) jämfört med hos patienter med normal njurfunktion. I de kliniska studierna av Nustendi har det inte ingått patienter med ESRD på dialys (se avsnitt 4.4).

Ezetimib

Efter en enkeldos på 10 mg ezetimib till patienter med allvarlig njursjukdom (n = 8, medel-CrCl ≤ 30 ml/min/1,73 m²) ökade medel-AUC för totalt ezetimib ungefär 1,5 gånger jämfört med hos friska försökspersoner (n = 9). Detta resultat anses inte kliniskt signifikant. Ytterligare en patient i denna studie (patienten hade genomgått njurtransplantation och behandlades med flera läkemedel, bland annat ciklosporin) hade 12 gånger större exponering för totalt ezetimib.

Nedsatt leverfunktion

Nustendi rekommenderas inte för patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion på grund av de okända effekterna av den ökade exponeringen för ezetimib.

Bempedinsyra

Farmakokinetiken för bempedinsyra och dess metabolit (ESP15228) studerades hos patienter med normal leverfunktion eller lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A eller B) efter en enkeldos (n = 8/grupp). Jämfört med patienter med normal leverfunktion minskade medelvärden av $C_{\max}$ och AUC med 11 % respektive 22 % hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion och med 14 % respektive 16 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Detta förväntas inte leda till lägre effektivitet. Bempedinsyra studerades inte hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).

Ezetimib

Efter en enkeldos på 10 mg ökade medel-AUC för totalt ezetimib cirka 1,7 gånger hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A) jämfört med hos friska personer. I en 14-dagars flerdosstudie (10 mg dagligen) hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) ökade medel-AUC för totalt ezetimib ungefär 4 gånger dag 1 och dag 14 jämfört med hos friska personer.

Andra särskilda populationer

Bempedinsyra

Av de 3 621 patienter som behandlades med bempedinsyra i de placebokontrollerade studierna var 2 098 (58 %) äldre än 65 år. Inga generella skillnader i säkerhet eller effekt noterades mellan dessa patienter och yngre patienter.

Farmakokinetiken för bempedinsyra påverkades inte av ålder, kön eller etnicitet. Kroppsvikten var en statistiskt signifikant kovariat. Den lägsta kvartilen för kroppsvikt (< 73 kg) var förknippad med en omkring 30 % större exponering. Exponeringsökningen var inte kliniskt signifikant och inga dosjusteringar rekommenderas på grund av vikt.

Ezetimib

Geriatrisk

I en flerdosstudie med ezetimib 10 mg en gång dagligen i 10 dagar var plasmakoncentrationerna av totalt ezetimib omkring 2 gånger högre hos äldre (≥ 65 år) friska försökspersoner än hos yngre försökspersoner. LDL-C-sänkningen och säkerhetsprofilen är jämförbara mellan äldre och yngre personer som behandlas med ezetimib.

Kön

Plasmakoncentrationerna av totalt ezetimib är något högre (omkring 20 %) hos kvinnor än hos män. LDL-C-sänkningen och säkerhetsprofilen är jämförbara mellan män och kvinnor som behandlas med ezetimib.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Nustendi

Samadministrering av bempedinsyra med doser av ezetimib till råttor vid totala systemiska exponeringar på > 50 gånger den kliniska exponeringen hos människa förändrade inte toxicitetsprofilen varken för bempedinsyra eller ezetimib. Bempedinsyra i kombination med ezetimib förändrade inte effekterna på den embryofetala utvecklingsprofilen för bempedinsyra eller ezetimib.

Bempedinsyra

Standarduppsättningen av gentoxicitetsstudier har inte identifierat någon mutagen eller klastogen risk hos bempedinsyra. I fullständiga livstidsstudier av karcinogenicitet på gnagare ökade bempedinsyra incidensen av levercellstumörer och follikulära tumörer i sköldkörteln hos hanrättor och av levercellstumörer hos hanmöss. Eftersom dessa tumörer är vanliga tumörer som observeras i livstidsbioanalyser på gnagare och mekanismen för tumörgenes är sekundär till en gnagarspecifik peroxisomproliferatoraktiverad receptor (PPAR)-alfaaktivering anses dessa tumörer inte vara överförbara till någon risk för människa.

Ökad levervikt och levercellshypertrofi observerades enbart hos råttor och gick delvis tillbaka efter 1 månads återhämtning vid ≥ 30 mg/kg/dag eller 4 gånger exponeringen hos människa vid 180 mg. Reversibla icke-negativa förändringar av laboratorieparametrar som tydde på levereffekter, minskning av nivåerna av röda blodkroppar och koagulationsparametrar samt förhöjningar av ureakväve och kreatinin observerades hos både råttor och apor vid tolererade doser. Nivån för ingen observerad negativ effekt (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) för negativa reaktioner i de kroniska studierna var 10 mg/kg/dag hos råttor och 60 mg/kg/dag hos apa i samband med exponeringar mindre än respektive 15 gånger större än den hos människa vid 180 mg.

Bempedinsyra var inte teratogent eller toxiskt för embryon eller foster hos dräktiga kaniner vid doser på upp till 80 mg/kg/dag eller 12 gånger större än den systemiska exponeringen hos människa vid 180 mg. Dräktiga råttor som fick bempedinsyra vid doser på 10, 30 och 60 mg/kg/dag under organogenesen hade minskat antal livsdugliga foster och minskad fostervikt vid ≥ 30 mg/kg/dag eller 4 gånger den systemiska exponeringen hos människa vid 180 mg. Ökad incidens av skelettfynd hos foster (böjda skulderblad och revben) observerades vid alla doser, vid exponeringar under den systemiska exponeringen hos människa vid 180 mg. I en pre- och postnatal utvecklingsstudie visade dräktiga råttor som fick bempedinsyra vid doserna 5, 10, 20 och 30 mg/kg/dag under dräktighet och digivning negativa maternella effekter vid ≥ 20 mg/kg/dag och minskat antal levande avkomma och sämre överlevnad, inlärningsförmåga och minne hos avkomman vid ≥ 10 mg/kg/dag, vid maternell exponering på 10 mg/kg/dag, mindre än exponeringen hos människa vid 180 mg.

Administrering av bempedinsyra till han- och honrättor före parningen och till dräktighetsdag 7 hos honor ledde till förändringar av östruscykeln, minskat antal gulkroppar och implantat vid ≥ 30 mg/kg/dag utan några effekter på fertilitet hos han- eller honrättor eller spermieparametrar vid 60 mg/kg/dag (4 respektive 9 gånger den systemiska exponeringen hos människa vid 180 mg).

Ezetimib

Djurstudier av kronisk toxicitet av ezetimib har inte identifierat några målorgan för toxiska effekter. Hos hundar som behandlades med ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/dag) i 4 veckor ökade kolesterolkoncentrationen i gallblåsan med en faktor på 2,5–3,5. I en ettårig studie på hundar som fick doser på upp till 300 mg/kg/dag observerades emellertid ingen ökad incidens av gallstenssjukdom eller andra effekter på lever och gallvägar. Hur signifikanta dessa data är för människa är okänt. Det går inte att utesluta risk för stenbildning vid terapeutisk användning av ezetimib.

I samadministreringsstudier med ezetimib och statiner var de observerade toxiska effekterna väsentligen de som vanligtvis är förknippade med statiner. Vissa av de toxiska effekterna var mer uttalade än vid behandling med enbart statiner. Detta tillskrivs farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktioner vid samtidig administrering. Myopati uppträdde hos råttor först efter exponering för doser som var flera gånger högre än den humana terapeutiska dosen (ungefär 20 gånger AUC-nivån för statiner och 500 till 2 000 gånger AUC-nivån för de aktiva metaboliterna).

I en rad *in vivo*- och *in vitro*-analyser visade ezetimib, som enda läkemedel eller tillsammans med statiner, ingen gentoxisk potential. Långsiktiga karcinogenicitetstester av ezetimib var negativa.

Ezetimib hade ingen effekt på han- eller honrättors fertilitet, och det konstaterades inte heller någon teratogenicitet hos råtta eller kanin, inte heller någon effekt på prenatal eller postnatal utveckling. Ezetimib passerade placentabarriären hos dräktiga råttor och kaniner när det gavs som flera doser på 1 000 mg/kg/dag. Samadministrering av ezetimib och statiner uppvisade ingen teratogenicitet hos råtta. Hos dräktiga kaniner observerades ett litet antal skelettmisbildningar (sammansmälta torakala och kaudala kotor, reducerat antal kaudala kotor). Samadministrering av ezetimib med lovastatin ledde till embryofetala effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Magnesiumstearat (E470b)
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551)
Natriumlaurilsulfat (E487)
Povidon (K30) (E1201)

Filmdragering

Delvis hydrolyserad polyvinylalkohol (E1203)
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)
Indigokarmin aluminiumlack (E132)
Glycerolmonokaprylokaprat
Natriumlaurilsulfat (E487)
Briljantblått FCF aluminiumlack (E133)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyvinylklorid (PVC)/PCTFE/aluminiumblister.
Förpackningsstorlekar om 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 eller 100 filmdragerade tabletter.
Endosblister av polyvinylklorid (PVC)/PCTFE/aluminium.
Förpackningsstorlekar om 10 x 1, 50 x 1 eller 100 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1424/001 - 011

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 mars 2020
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDEL**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Tyskland

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Nustendi 180 mg/10 mg filmdragerade tabletter
bempedinsyra / ezetimib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 180 mg bempedinsyra och 10 mg ezetimib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

10 filmdragerade tabletter

14 filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter

84 filmdragerade tabletter

90 filmdragerade tabletter

98 filmdragerade tabletter

100 filmdragerade tabletter

10 x 1 filmdragerad tablett

50 x 1 filmdragerad tablett

100 x 1 filmdragerad tablett

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München,
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Nustendi 180 mg/10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nustendi 180 mg/10 mg filmdragerade tabletter
bempedinsyra / ezetimib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Daiichi-Sankyo (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Nustendi 180 mg/10 mg filmdragerade tabletter bempedinsyra / ezetimib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Nustendi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Nustendi
3. Hur du tar Nustendi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Nustendi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Nustendi är och vad det används för

Vad Nustendi är och hur det fungerar

Nustendi är ett läkemedel som sänker nivåerna av ”dåligt” kolesterol (kallas även LDL-kolesterol) som är en typ av fett i blodet. Nustendi kan även bidra till att minska risken för hjärt-kärlsjukdomar genom att minska halterna av skadligt kolesterol.

Nustendi innehåller två aktiva substanser som sänker kolesterolhalten på två sätt:

- Bempedinsyra minskar produktionen av kolesterol i levern och gör så att mer LDL-kolesterol försvinner från blodet.
- Ezetimib verkar i tarmen genom att minska mängden kolesterol som tas upp från maten.

Vad Nustendi används för

- Vuxna med primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi, som är tillstånd som orsakar höga kolesterolhalter i blodet. Det ges som tillägg till en kolesterolsänkande kost.
- Vuxna med höga kolesterolhalter i blodet som redan har en hjärt-kärlsjukdom eller andra tillstånd som innebär att de löper ökad risk för hjärt-kärlkomplikationer.

Nustendi ges:

- om du har använt en statin (till exempel simvastatin, ett vanligt läkemedel för behandling av högt kolesterol) tillsammans med ezetimib och detta inte sänker halten av LDL-kolesterol tillräckligt
- om du har använt ezetimib och detta inte sänker halten av LDL-kolesterol tillräckligt
- för att ersätta bempedinsyra och ezetimib om du har använt dessa läkemedel som separata tabletter.

2. Vad du behöver veta innan du tar Nustendi

Ta inte Nustendi:

- om du är allergisk mot bempedinsyra, ezetimib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är gravid
- om du ammar
- om du tar mer än 40 mg simvastatin dagligen (ett annat läkemedel som används för att sänka kolesterolet)
- tillsammans med en statin om du har problem med levern.
- Nustendi innehåller ezetimib. Om Nustendi tas tillsammans med en statin är det viktigt att du också läser informationen om ezetimib i bipacksedeln till statinen i fråga.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Nustendi

- om du någon gång haft gikt
- om du har svåra njurproblem
- om du har måttliga eller allvarliga leverproblem. Nustendi rekommenderas inte i detta fall.

Din läkare ska ta blodprov på dig innan du börjar ta Nustendi tillsammans med en statin (läkemedel som används för att sänka kolesterol). Syftet med detta är att kontrollera hur bra din lever fungerar.

Om du tar statiner ska du genast tala med läkare om du får någon oförklarlig smärta, ömhet eller svaghet i musklerna (se ”Andra läkemedel och Nustendi”).

Om du planerar att bli gravid ska du tala med din läkare först. Läkaren kommer att ge dig råd om hur du ska sluta ta Nustendi innan du slutar med något preventivmedel.

Barn och ungdomar

Nustendi får inte ges till barn och ungdomar under 18 år. Behandling med Nustendi har inte studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Nustendi

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Tala i synnerhet om för läkare om du tar läkemedel med någon av följande aktiva substanser:

- atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin (dessa används för att sänka kolesterolhalten och har samlingsnamnet statiner).
Risken för muskelsjukdom kan öka om man tar både en statin och Nustendi. Tala omedelbart om för läkaren om du upplever en oförklarlig muskelsmärta, muskelömhet eller muskelsvaghet.
- bosentan (används för att hantera ett tillstånd som kallas pulmonell arteriell hypertoni).
- fimasartan (används för att behandla högt blodtryck och hjärtsvikt).
- asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voxilaprevir (används för att behandla hepatit C).
- fenofibrat eller gemfibrozil (används för att sänka kolesterolhalten).
Inga uppgifter finns tillgängliga om effekterna av att använda Nustendi tillsammans med de kolesterolsänkande läkemedel som kallas fibrater.
- ciklosporin (används ofta till organtransplantationspatienter).
- kolestyramin (används också för att sänka kolesterolhalten), eftersom det påverkar hur ezetimib fungerar.
- läkemedel för att förhindra blodproppar, t.ex. warfarin, acenokumarol, fluindion och fenprokumon.

Graviditet och amning

Ta inte detta läkemedel om du är gravid, försöker bli gravid eller tror att du kan vara gravid, eftersom det finns en risk att det kan skada det ofödda barnet. Om du blir gravid medan du tar detta läkemedel, kontakta omedelbart läkare och sluta ta Nustendi.

- **Graviditet**

Innan du börjar behandlas ska du bekräfta att du inte är gravid och att du använder effektiva preventivmedel enligt din läkares rekommendation. Om du använder p-piller och får diarré eller kräkningar som varar längre än 2 dagar måste du använda en alternativ preventivmetod (t.ex. kondom eller pessar) i 7 dagar efter att symtomen har gått över.

Om du efter påbörjad behandling med Nustendi kommer fram till att du vill bli gravid ska du tala om detta för läkaren, eftersom din behandling då måste ändras.

- **Amning**

Ta inte Nustendi om du ammar, eftersom det inte är känt om Nustendi utsöndras i bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Nustendi har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Vissa personer kan dock bli yra efter att ha tagit Nustendi. Undvik att köra bil eller använda maskiner om du tror att din reaktionsförmåga är försämrad.

Nustendi innehåller laktos och natrium

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Nustendi

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en tablett en gång dagligen.

Om du tar kolestyramin ska du ta Nustendi antingen minst 2 timmar före eller minst 4 timmar efter att du tagit kolestyramin.

Svälj tabletten hel tillsammans med mat eller mellan måltiderna.

Om du har tagit för stor mängd av Nustendi

Kontakta läkare eller apotekspersonal omedelbart.

Om du har glömt att ta Nustendi

Om du inser att du har glömt

- en dos sent på dagen, ta den missade dosen och ta sedan nästa dos dagen därpå vid den vanliga tiden.
- den föregående dagens dos, ta tabletten vid den vanliga tiden och kompensera inte för den glömda dosen.

Om du slutar att ta Nustendi

Sluta inte att ta Nustendi utan din läkares medgivande, eftersom det kan leda till att ditt kolesterolvärde stiger igen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta din läkare omedelbart om du får någon av följande allvarliga biverkningar (frekvenserna är okända):

- muskelsmärta, ömhet eller muskelsvaghet (myopati/rabdomyolys)
- gulaktig hud och ögon, buksmärta, mörk urin, svullna fotleder, minskad aptit och trötthet, som kan vara tecken på leverproblem (hepatit)
- allergiska reaktioner, till exempel hudutslag och nässelutslag (urtikaria), upphöjda röda utslag, ibland med lesioner med koncentriska cirklar (överkänslighet/erythema multiforme)
- andningssvårigheter eller svullnad i ansikte, läppar, hals eller tunga (anafylaxi/angioödem)
- gallsten eller inflammation i gallblåsan (kolelitis/kolecystit), som kan orsaka buksmärta, illamående, kräkning, inflammation i bukspottkörteln, ofta med svår buksmärta (pankreatit)
- minskat antal blodplättar, vilket kan orsaka blåmärken och blödning (trombocytopeni).

Andra biverkningar kan förekomma med följande frekvenser:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- minskade nivåer av hemoglobin (ett protein i de röda blodkropparna som transporterar syre)
- förhöjda halter av urinsyra i blodet
- förhöjda halter av urinsyra i blodet som orsakar svullna, smärtsamma leder (gikt)
- nedsatt aptit
- yrsel, huvudvärk
- högt blodtryck
- hosta
- förstoppning, diarré, buksmärta
- illamående
- muntorrhet
- uppsvälldhet och gaser, inflammation i magsäckens slemhinna (magkatarr)
- resultat av blodprover som tyder på onormal leverfunktion
- muskelkramper, muskelsmärta, smärta i axlar, ben eller armar, ryggsmärta
- blodprover som visar förhöjt kreatinkinase (ett laboratorietest för muskelskador)
- muskelsvaghet, ledvärk (artralgi)
- förhöjt kreatinin och ureakväve i blodet (laboratorietester av njurfunktionen)
- onormal trötthet (utmattning) eller svaghet (asteni)
- minskad glomerulär filtrationshastighet (ett mått på hur bra njurarna fungerar).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- blodvallningar
- smärta i övre delen av magen, halsbränna, matsmältningsbesvär
- klåda
- svullnad av ben eller händer
- nacksmärta, bröstsmärta, smärta

- viktninskning
- muskelsvaghet.

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- pirningar och stickningar
- depression
- andfåddhet.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Nustendi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum, som anges på blisterförpackningen efter ”EXP” och på ytterkartongen efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är bempedinsyra och ezetimib. Varje filmdragerad tablett innehåller 180 mg bempedinsyra och 10 mg ezetimib.
- Övriga innehållsämnen är:
 - laktosmonohydrat (se slutet av avsnitt 2 under ”Nustendi innehåller laktos och natrium”)
 - mikrokristallin cellulosa (E460)
 - natriumstärkelseglykolat, (typ A) (se slutet av avsnitt 2 under ”Nustendi innehåller laktos och natrium”)
 - hydroxipropylcellulosa (E463)
 - magnesiumstearat (E470b)
 - kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551)
 - natriumlaurylsulfat (E487) (se slutet av avsnitt 2 under ”Nustendi innehåller laktos och natrium”)
 - povidon (K30) (E1201)
 - delvis hydrolyserad polyvinylalkohol (E1203), talk (E553b), titandioxid (E171), indigokarmin aluminiumlack (E132), glycerolmonokaprylokaprat, briljantblått FCF aluminiumlack (E133).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De filmdragerade tabletterna är blå, ovala och är präglade med ”818” på ena sidan och ”ESP” på den andra sidan. Tablettdimensioner: 15 mm × 7 mm × 5 mm.

Nustendi levereras i blisterförpackningar av plast och aluminium i kartonger med 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 eller 100 filmdragerade tabletter eller endosblister i kartonger med 10 x 1, 50 x 1 eller 100 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Tyskland

Tillverkare

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<https://www.ema.europa.eu>.