

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA



1. NAZIV LIJEKA

Nustendi 180 mg/10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 180 mg bempedoatne kiseline i 10 mg ezetimiba.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta od 180 mg/10 mg sadrži 71,6 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Plava filmom obložena tableta ovalnog oblika od približno 15,00 mm × 7,00 mm × 5,00 mm s utisnutom oznakom „818” s jedne strane te „ESP” s druge.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Nustendi indiciran je u odraslih osoba s primarnom hiperkolesterolemijom (heterozigotnom obiteljskom i stečenom) ili miješanom dislipidemijom kao dodatak dijeti:

- u kombinaciji sa statinom u bolesnika koji ne mogu postići ciljne vrijednosti LDL kolesterola uz maksimalnu podnošljivu dozu statina uz ezetimib (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4)
- kao samostalan lijek u bolesnika koji ne podnose statine ili u kojih je primjena statina kontraindicirana te koji ne mogu postići ciljne vrijednosti LDL kolesterola samo uz primjenu ezetimiba
- u bolesnika koji se već liječe kombinacijom bempedoatne kiseline i ezetimiba kao zasebnim tabletama, sa statinom ili bez njega.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Nustendi jest jedna filmom obložena tableta 180 mg/10 mg jedanput dnevno.

Istodobna primjena sa sekvestrantima žučne kiseline

Dozu lijeka Nustendi potrebno je uzeti najmanje 2 sata prije ili 4 sata nakon uzimanja sekvestranta žučne kiseline.

Istodobna terapija simvastatinom

Kada se lijek Nustendi uzima istodobno sa simvastatinom, dozu simvastatina potrebno je ograničiti na 20 mg dnevno (ili 40 mg dnevno za bolesnike s teškom hiperkolesterolemijom i visokim rizikom za

razvoj kardiovaskularnih komplikacija koji još nisu postigli terapijske ciljeve uz primjenu nižih doza i kada se očekuje da će koristi prevladati u odnosu na moguće rizike) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Posebne populacije

Stariji bolesnici

U starijih osoba nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (koje se definira kao procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²). Primjena bempedoatne kiseline nije ispitana u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (engl. *end-stage renal disease*, ESRD) koji su na dijalizi. Kad se u tih bolesnika primjenjuje lijek Nustendi, može biti opravdano dodatno praćenje zbog mogućih nuspojava lijeka (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A). Primjena lijeka Nustendi ne preporučuje se u bolesnika s umjerenim (Child-Pugh B) ili teškim (Child-Pugh C) oštećenjem funkcije jetre zbog nepoznatih učinaka povećane izloženosti ezetimibu (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Nustendi u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Filmom obložena tableta uzima se kroz usta, uz hranu ili bez nje. Tabletu je potrebno progutati cijelu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Istodobna primjena sa simvastatinom > 40 mg dnevno (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).
- Istodobno uzimanje lijeka Nustendi i statina kontraindicirano je u bolesnika koji imaju aktivnu bolest jetre ili neobjašnjene stalno povećane razine serumskih transaminaza.
- Ako se istodobno uzimaju Nustendi i statin, potrebno je pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za statin koji uzimate.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potencijalan rizik od miopatije uz istodobnu primjenu statina

Bempedoatna kiselina povećava koncentracije statina u plazmi (vidjeti dio 4.5). Statini povremeno uzrokuju miopatiju. U rijetkim slučajevima miopatija može poprimiti oblik rhabdomiolize s akutnim zatajenjem bubrega ili bez njega kao sekundarnim učinkom mioglobinurije te može uzrokovati smrt. U razdoblju nakon stavljanja ezetimiba u promet zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi miopatije i rhabdomiolize kod njegove primjene. Većina bolesnika u kojih se pojavila rhabdomioliza uzimali su statin istodobno s ezetimibom.

Bolesnike koji uzimaju lijek Nustendi kao dodatnu terapiju uz terapiju statinom potrebno je pratiti zbog mogućih nuspojava koje su povezane s primjenom velikih doza statina. Svi bolesnici koji uzimaju lijek Nustendi uz terapiju statinom trebaju biti upoznati s potencijalnim povećanim rizikom od miopatije i potrebno im je reći da odmah prijave mišićnu bol, osjetljivost ili slabost koje su nepoznatog uzroka. Ako se navedeni simptomi pojave tijekom terapije lijekom Nustendi i statinom,

potrebno je razmotriti primjenu niže maksimalne doze istog ili zamjenskog statina ili prekid terapije lijekom Nustendi te uvođenje zamjenske terapije za smanjenje razine lipida uz pomno praćenje razina lipida i nuspojava lijeka. Ako se potvrdi miopatija na temelju razine kreatin fosfokinaze $> 10\times$ gornja granica normale (GGN), potrebno je odmah prekinuti terapiju lijekom Nustendi i svakim statinom koji bolesnik istodobno uzima.

Rijetko je zabilježena pojava miozitisa uz razinu kreatin fosfokinaze $> 10\times$ GGN pri terapiji bempedoatnom kiselinom uz osnovnu terapiju simvastatinom od 40 mg. Uz lijek Nustendi ne smiju se uzimati doze simvastatina veće od 40 mg (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Povećana razina mokraćne kiseline u serumu

Bempedoatna kiselina može povećati razinu mokraćne kiseline u serumu zbog inhibicije bubrežnog tubularnog transportera OAT2 i može uzrokovati ili pogoršati hiperuricemiju i dovesti do pojave gihta u bolesnika s anamnezom gihta ili predispozicijom za razvoj gihta (vidjeti dio 4.8). Liječenje lijekom Nustendi potrebno je prekinuti u slučaju pojave hiperuricemije popraćene simptomima gihta.

Povišene vrijednosti enzima jetre

U kliničkim ispitivanjima bempedoatne kiseline zabilježene su povišene vrijednosti jetrenih enzima alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) $> 3\times$ GGN. Navedene povišene vrijednosti bile su asimptomatske i nisu bile povezane s povišenim vrijednostima bilirubina $\geq 2\times$ GGN ili s kolestazom te su se vratile na početne vrijednosti uz nastavak terapije ili nakon prekida terapije. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima s istodobnom primjenom ezetimiba i statina zabilježena su uzastopna povećanja razine transaminaza ($\geq 3\times$ GGN). Kod uvođenja terapije potrebno je napraviti testove funkcije jetre. Liječenje lijekom Nustendi potrebno je prekinuti u slučaju perzistirajućeg povećanja razine transaminaza $> 3\times$ GGN (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega

Postoje ograničeni podaci o upotrebi bempedoatne kiseline u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (definirano kao eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Bolesnici s ESRD-om koji su na dijalizi nisu sudjelovali u ispitivanjima bempedoatne kiseline (vidjeti dio 5.2). Kad se u tih bolesnika primjenjuje lijek Nustendi, može biti opravdano dodatno praćenje zbog mogućih nuspojava lijeka.

Oštećenje funkcije jetre

Zbog nepoznatih učinaka povećane izloženosti ezetimibu u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B i C), u tih se bolesnika ne preporučuje upotreba lijeka Nustendi (vidjeti dio 5.2).

Fibrati

Sigurnost i djelotvornost ezetimiba kada se daje s fibratima nisu utvrđene. Ako postoji sumnja na kolelitijazu (žučne kamence) u bolesnika koji prima lijek Nustendi i fenofibrat, indicirane su pretrage žučnog mjehura, a ovu je terapiju potrebno prekinuti (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Ciklosporin

Potreban je oprez kada se započinje terapija lijekom Nustendi u bolesnika koji se liječe ciklosporinom. Koncentracije ciklosporina potrebno je pratiti u bolesnika koji primaju lijek Nustendi i ciklosporin (vidjeti dio 4.5).

Antikoagulansi

Ako se lijek Nustendi primjenjuje uz varfarin, ostale antikoagulanse s kumarinom ili uz fluindion, potrebno je odgovarajuće pratiti međunarodni normalizirani omjer (INR) (vidjeti dio 4.5).

Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja. Bolesnicama je potrebno preporučiti da prestanu uzimati lijek Nustendi prije prestanka primjene kontracepcije ako planiraju trudnoću.

Pomoćne tvari

Nustendi sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj 180 mg/10 mg filmom obloženoj tableti (dnevna doza), tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija:

Nisu provedena posebna farmakokinetička ispitivanja interakcije lijekova za lijek Nustendi. Na temelju interakcija lijekova zabilježenih u ispitivanjima bempedoatne kiseline ili ezetimiba utvrđene su interakcije koje se mogu dogoditi s lijekom Nustendi.

Učinci drugih lijekova na pojedinačne komponente lijeka Nustendi

Fibrati

Istodobna primjena fenofibrata ili gemfibrozila blago je povećala ukupne razine ezetimiba (približno 1,5 puta odnosno 1,7 puta). Fenofibrat može povećati izlučivanje kolesterola u žuč, što može dovesti do pojave kolelitijaze. U pretkliničkom ispitivanju u pasa ezetimib je povećao razinu kolesterola u žuči iz žučnog mjehura (vidjeti dio 5.3). Nije moguće isključiti rizik od stvaranja kamenaca povezan s terapijskom upotrebom lijeka Nustendi.

Ako postoji sumnja na kolelitijazu u bolesnika koji prima lijek Nustendi i fenofibrat, indicirane su pretrage žučnog mjehura i potrebno je razmotriti zamjensku terapiju za smanjenje razine lipida (vidjeti dio 4.4).

Ciklosporin

U ispitivanju osmero bolesnika nakon presađivanja bubrega, koji su imali klirens kreatinina > 50 ml/min pri stabilnoj dozi ciklosporina, jedna doza od 10 mg ezetimiba dovela je do 3,4 puta (raspon: od 2,3 do 7,9 puta) povećane srednje vrijednosti područja ispod krivulje (AUC) za ukupni ezetimib u usporedbi sa zdravom kontrolnom populacijom iz drugog ispitivanja (n = 17) koja je primala samo ezetimib. U jednom drugačijem ispitivanju, bolesnik s teškim oštećenjem funkcije bubrega kojem je presađen bubreg i koji je primao ciklosporin i više drugih lijekova imao je 12 puta veću izloženost ukupnom ezetimibu u usporedbi s kontrolama koje su istodobno primale samo ezetimib. U ukriženom ispitivanju s dva razdoblja u kojem je sudjelovalo 12 zdravih ispitanika, dnevna doza od 20 mg ezetimiba tijekom 8 dana uz jednokratnu dozu od 100 mg ciklosporina 7. dana dovela je do srednje vrijednosti povećanja AUC-a ciklosporina od 15 % (raspon: od 10 % smanjenja do 51 % povećanja) u usporedbi s primjenom jedne doze od 100 mg samo ciklosporina. Nije provedeno kontrolirano ispitivanje učinka istodobno primjenjivanog ezetimiba na izloženost ciklosporinu u bolesnika kojima je presađen bubreg. Potreban je oprez kada se započinje terapija lijekom Nustendi u bolesnika koji se liječe ciklosporinom. Koncentracije ciklosporina potrebno je pratiti u bolesnika koji primaju lijek Nustendi i ciklosporin (vidjeti dio 4.4).

Kolestiramin

Istodobna primjena kolestiramina smanjila je srednju vrijednost AUC-a ukupnog ezetimiba (ezetimib plus glukuronid ezetimiba) za približno 55 %. Učinak dodatnog snižavanja kolesterola iz lipoproteina niske gustoće (LDL kolesterol) zbog dodavanja lijeka Nustendi kolestiraminu može biti umanjen zbog te interakcije (vidjeti dio 4.2).

Interakcije lijekova posredovane transporterima

In vitro ispitivanja interakcija lijekova ukazuju na to da bempedoatna kiselina, njezin aktivni metabolit i glukuronidni oblik nisu supstrati koji se obično promatraju, osim glukuronida bempedoatne kiseline, koji je supstrat transportera OAT3.

Probenecid

Ispitan je probenecid, inhibitor glukuronidacije kako bi se procijenio potencijalni učinak tih inhibitora na farmakokinetiku bempedoatne kiseline. Primjena bempedoatne kiseline u dozi od 180 mg s probenecidom u stanju dinamičke ravnoteže, povećala je AUC bempedoatne kiseline 1,7 puta i AUC aktivnog metabolita bempedoatne kiseline (ESP15228) 1,9 puta. Ta povećanja nisu klinički značajna i ne utječu na preporuke o doziranju.

Učinci pojedinačnih komponenti lijeka Nustendi na druge lijekove

Statini

Farmakokinetičke interakcije bempedoatne kiseline od 180 mg i simvastatina od 40 mg, atorvastatina od 80 mg, pravastatina od 80 mg i rosuvastatina od 40 mg ispitane su u kliničkim ispitivanjima. Primjena jednokratne doze simvastatina od 40 mg s bempedoatnom kiselinom 180 mg u stanju dinamičke ravnoteže dovela je do dvostrukog povećanja izloženosti simvastatinskoj kiselini. Primijećena su povećanja AUC-a od 1,4 do 1,5 puta za atorvastatin, pravastatin i rosuvastatin (primjenjivanih u jednokratnoj dozi) i/ili njihovih glavnih metabolita kada su davani istodobno s bempedoatnom kiselinom od 180 mg. Veća povećanja primijećena su kada su ti statini davani istodobno sa supraterrapijskom dozom bempedoatne kiseline od 240 mg (vidjeti dio 4.4).

Nisu primijećene klinički značajne farmakokinetičke interakcije kada je ezetimib primjenjivan istodobno s atorvastatinom, simvastatinom, pravastatinom, lovastatinom, fluvastatinom ili rosuvastatinom.

Interakcije lijekova posredovane transporterima

Bempedoatna kiselina i njezin glukuronid slabi su inhibitori transportera OATP1B1 i OATP1B3 u klinički relevantnim koncentracijama. Istodobna primjena lijeka Nustendi i lijekova koji su supstrati transportera OATP1B1 ili OATP1B3 (tj. bosentan, fimasartan, asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voksilaprevir i statini kao što su atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin i simvastatin [vidjeti dio 4.4]) može dovesti do povećanih koncentracija tih lijekova u plazmi.

Bempedoatna kiselina inhibitor je transportera OAT2 *in vitro*, što bi mogao biti mehanizam koji je odgovoran za manja povećanja razina kreatinina i mokraćne kiseline u serumu (vidjeti dio 4.8). Inhibicija transportera OAT2 djelovanjem bempedoatne kiseline također bi mogla potencijalno povećati koncentracije lijekova koji su supstrati transportera OAT2 u plazmi. Bempedoatna kiselina mogla bi biti i slab inhibitor transportera OAT3 u klinički relevantnim koncentracijama.

Antikoagulansi

U ispitivanju u kojem je sudjelovalo 12 zdravih odraslih muških ispitanika istodobna primjena ezetimiba (10 mg jedanput dnevno) nije imala značajan učinak na bioraspoloživost varfarina i protrombinsko vrijeme. Međutim, postoje izvješća nakon njegova stavljanja u promet koja pokazuju povećanu vrijednost normaliziranog međunarodnog omjera u bolesnika u kojih je ezetimib dodan varfarinu ili fluindionu.

Ako se lijek Nustendi dodaje varfarinu, ostalim kumarinskim antikoagulansima ili fluindionu, potrebno je odgovarajuće pratiti normalizirani međunarodni omjer (vidjeti dio 4.4).

Ostale ispitivane interakcije

Bempedoatna kiselina nije utjecala na farmakokinetiku oralnog kontraceptiva noretindrona/etinilestradiola. U kliničkim ispitivanjima interakcija ezetimib nije utjecao na

farmakokinetiku oralnih kontraceptiva etinilestradiola i levonorgestrela. Bempedoatna kiselina nije utjecala na farmakokinetiku ili farmakodinamiku metformina.

U kliničkim ispitivanjima interakcija ezetimib nije utjecao na farmakokinetiku dapsona, dekstrometorfana, digoksina, glipizida, tolbutamida ili midazolama tijekom istodobne primjene.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lijek Nustendi je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Nema podataka ili su podaci o primjeni lijeka Nustendi u trudnica ograničeni. Ispitivanja bempedoatne kiseline provedena na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Budući da bempedoatna kiselina smanjuje sintezu kolesterola i moguće sintezu ostalih derivata kolesterola potrebnih za normalni razvoj fetusa, lijek Nustendi mogao bi uzrokovati oštećenje ploda kada se daje trudnicama. Primjenu lijeka Nustendi potrebno je prekinuti prije začeća ili čim se otkrije trudnoća (vidjeti dio 4.3).

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se bempedoatna kiselina / njezini metaboliti ili ezetimib / njegovi metaboliti u majčino mlijeko. S obzirom na postojanje potencijala za ozbiljne nuspojave, žene koje uzimaju lijek Nustendi ne smiju dojiti. Lijek Nustendi je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učincima lijeka Nustendi na plodnost u ljudi. Na temelju ispitivanja provedenih na životinjama ne očekuje se da će lijek Nustendi utjecati na reprodukciju ili plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nustendi malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima potrebno je imati na umu da je zabilježena pojava omaglice povezana s uzimanjem bempedoatne kiseline i ezetimiba (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave jesu hiperuricemija (4,7 %) i konstipacija (4,7 %).

U objedinjenim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bempedoatne kiseline više je bolesnika koji su primali bempedoatnu kiselinu, u usporedbi s placebom, prekinulo liječenje zbog mišićnih spazama (0,7 % naspram 0,3 %), proljeva (0,5 % naspram < 0,1%), bolova u ekstremitetima (0,4 % naspram 0) i mučnine (0,3 % naspram 0,2 %), iako razlike između bempedoatne kiseline i placeba nisu bile značajne.

Tablični popis nuspojava

Zabilježene nuspojave lijeka Nustendi prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti u tablici 1. Sve dodatne zabilježene nuspojave bempedoatne kiseline ili ezetimiba također su navedene kako bi se pružio opsežniji profil nuspojava lijeka Nustendi.

Učestalost se određuje kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava (SOC)	Nuspojave	Kategorije učestalosti
Nuspojave lijeka Nustendi		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija smanjena razina hemoglobina	često
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperuricemija ^a	često
	smanjen apetit	često
Poremećaji živčanog sustava	omaglica glavobolja	često
Krvožilni poremećaji	hipertenzija	često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	kašalj	često
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija proljev bol u abdomenu mučnina suha usta flatulencija gastritis	često
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti u laboratorijskim pretragama funkcije jetre ^b	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima mišićni grčevi mialgija bol u ekstremitetima artralgija	često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	povišena razina kreatinina u krvi	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor astenija	često
Dodatne nuspojave povezane s primjenom bempedoatne kiseline		
Poremećaji metabolizma i prehrane	giht	često
Poremećaji jetre i žuči	povišena razina aspartat aminotransferaze	često
	povišena razina alanin aminotransferaze	manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	povećana ureja u krvi smanjena brzina glomerularne filtracije	manje često

Klasifikacija organskih sustava (SOC)	Nuspojave	Kategorije učestalosti
Dodatne nuspojave povezane s primjenom ezetimiba		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost, uključujući osip, urtikariju, anafilaksiju i angioedem	nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	depresija	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	parestezija ^c	nepoznato
Krvožilni poremećaji	navala vrućine	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	dispneja	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	dispepsija gastroezofagealna refluksna bolest	manje često
	pankreatitis	nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	povišena aspartat aminotransferaza povišena alanin aminotransferaza povišena gama-glutamilttransferaza	manje često
	hepatitis kolelitijaza kolecistitis	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež ^c	manje često
	multiformni eritem	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi	često
	bol u vratu slabost mišića ^c	manje često
	miopatija/rabdomioliza	nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol u prsištu bol periferni edem ^c	manje često

- Hiperuricemija uključuje hiperuricemiju i povećane razine mokraćne kiseline.
- Povišene vrijednosti u rezultatima laboratorijskih pretraga funkcije jetre uključuju povećane i abnormalne vrijednosti rezultata u laboratorijskim pretragama funkcije jetre.
- Nuspojave kada se ezetimib uzima istodobno sa statinom.

Opis odabranih nuspojava

Povećana razina mokraćne kiseline u serumu

Lijek Nustendi povećava razinu mokraćne kiseline u serumu, a mogući je uzrok inhibicija bubrežnog tubularnog transportera OAT2 djelovanjem bempedoatne kiseline (vidjeti dio 4.5). Srednja vrijednost povećanja od 0,6 mg/dl (35,7 mikromola/l) u koncentraciji mokraćne kiseline u usporedbi s početnom vrijednošću primijećena je u 12. tjednu primjene lijeka Nustendi. Povećanja razine mokraćne kiseline u serumu obično su se dogodila unutar prva 4 tjedna liječenja i vratila su se na početne vrijednosti nakon prekida liječenja. Nisu zabilježeni slučajevi gihta povezani s primjenom lijeka Nustendi. U objedinjenim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bempedoatne kiseline giht je zabilježen u 1,4 % bolesnika liječenih bempedoatom kiselinom i u 0,4 % bolesnika koji su primali placebo. U obje je terapijske skupine u bolesnika koji su naveli pojavu gihta postojala veća vjerojatnost postojanja anamneze gihta i/ili početnih razina mokraćne kiseline iznad GGN-a (vidjeti dio 4.4).

Utjecaj na kreatinin u serumu i ureju u krvi

Lijek Nustendi povećava razinu kreatinina u serumu i ureje u krvi. U 12. tjednu primjene lijeka Nustendi primijećena je srednja vrijednost povećanja od 0,02 mg/dl (1,8 mikromola/l) kreatinina u serumu i srednja vrijednost povećanja od 2,7 mg/dl (1,0 mmol/l) ureje u krvi u usporedbi s početnom vrijednošću. Povećanja razine kreatinina u serumu i ureje u krvi obično su se dogodila unutar prva 4 tjedna liječenja, ostala su stabilna i vratila su se na početne vrijednosti nakon prekida liječenja.

Primijećena povećanja razine kreatinina u serumu mogla bi biti povezana s inhibicijom izlučivanja kreatinina ovisnog o bubrežnom tubularnom transporteru OAT2, koja je uzrokovana djelovanjem bempedoatne kiseline (vidjeti dio 4.5), što predstavlja interakciju lijeka i endogenog supstrata i čini se da ne pogoršava funkciju bubrega. Taj je učinak potrebno uzeti u obzir pri tumačenju promjena u procijenjenom klirensu kreatinina u bolesnika koji uzimaju lijek Nustendi, osobito u bolesnika koji boluju od određenih bolesti ili koji dobivaju lijekove koji zahtijevaju praćenje procijenjenog klirensa kreatinina.

Povišena razina jetrenih enzima

Povećane vrijednosti transaminaza (AST-a i/ili ALT-a) od $\geq 3 \times$ GGN zabilježene su u 2,4 % bolesnika liječena lijekom Nustendi te ni u jednog od bolesnika koji su primali placebo. U četiri kontrolirana klinička ispitivanja bempedoatne kiseline, incidencija povećanja ($\geq 3 \times$ GGN) razina transaminaza (AST-a i/ili ALT-a) iznosila je 0,7 % u bolesnika liječenih bempedoatnom kiselinom te 0,3 % u bolesnika koji su primali placebo. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kombinirane primjene, ezetimib čija je primjena započela istodobno sa statinom, incidencija uzastopnih povećanja razina transaminaza ($\geq 3 \times$ GGN) iznosila je 1,3 % u bolesnika liječenih ezetimibom koji je primjenjivan sa statinima i 0,4 % u bolesnika liječenih samo statinima. Povećanja razina transaminaza povezana s primjenom bempedoatne kiseline ili ezetimibom nisu bila praćena drugim dokazima narušene funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Smanjena razina hemoglobina

U objedinjenim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bempedoatne kiseline smanjenje od početne vrijednosti razine hemoglobina za ≥ 20 g/l i < donje granice normale (DGN) zabilježeno je u 4,6 % bolesnika u skupini koja je primala bempedoatnu kiselinu u usporedbi s 1,9 % bolesnika koji su primali placebo. Stopa smanjenja hemoglobina za više od 50 g/l i < DGN-a u skupinama koje su primale bempedoatnu kiselinu i placebo bila je slična (0,2 % naspram 0,2 %). Smanjenja razine hemoglobina obično su se javila u unutar prva 4 tjedna liječenja i vratila su se na početne vrijednosti nakon prekida liječenja. Među bolesnicima koji su imali normalne vrijednosti hemoglobina na početku liječenja, u 1,4 % bolesnika u skupini koja je primala bempedoatnu kiselinu i u 0,4 % bolesnika u skupini koja je primala placebo, razine hemoglobina bile su ispod DGN-a tijekom liječenja. Anemija je zabilježena u 2,5 % bolesnika liječenih bempedoatnom kiselinom i u 1,6 % bolesnika koji su primali placebo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, bolesnika je potrebno liječiti simptomatski i uvesti odgovarajuće potporne mjere prema potrebi.

Bempedoatna kiselina

Doze do 240 mg dnevno (1,3 puta veće od odobrene preporučene dnevne doze) primjenjivane su u kliničkim ispitivanjima i nisu pronađeni dokazi o toksičnosti koja ograničava dozu. U ispitivanjima na životinjama nisu primijećeni štetni događaji pri izloženostima do 14 puta većim od onih u bolesnika liječenih bempedoatnom kiselinom u dozi od 180 mg jedanput dnevno.

Ezetimib

U kliničkim ispitivanjima primjena ezetimiba u dozi od 50 mg dnevno u 15 zdravih ispitanika u trajanju do 14 dana ili 40 mg dnevno u 18 bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom u trajanju do 56 dana nije dovela do povećanja stope štetnih događaja. U životinja nije primijećena toksičnost nakon jednokratnih peroralnih doza od 5000 mg/kg ezetimiba u štakora i miševa te 3000 mg/kg u pasa.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji modificiraju lipide u kombinaciji s drugim lijekovima, ATK oznaka: C10BA10

Mehanizam djelovanja

Lijek Nustendi sadrži bempedoatnu kiselinu i ezetimib, dva spoja koja snižavaju LDL kolesterol i imaju komplementaran mehanizam djelovanja. Lijek Nustendi snižava povišeni LDL kolesterol dvojnog inhibicijom sinteze kolesterola u jetri i apsorpcije kolesterola u crijevima.

Bempedoatna kiselina

Bempedoatna kiselina inhibitor je adenzin-trifosfat citrat liaze (ACL), a snižava LDL kolesterol inhibicijom sinteze kolesterola u jetri. ACL prethodi 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A reduktazi (HMG-CoA reduktaza) u enzimskom putu biosinteze kolesterola. Bempedoatna kiselina zahtijeva aktivaciju koenzima A (CoA) za nastanak ETC-1002-CoA putem vrlo dugog lanca acil-koenzim A sintetaze 1 (ACSVL1). ACSVL1 se primarno eksprimira u jetri, a ne u koštanim mišićima. Inhibicija ACL-a djelovanjem ETC-1002-CoA dovodi do smanjene sinteze kolesterola u jetri i snižava LDL kolesterol u krvi povećanjem broja (*upregulation*) receptora lipoproteina niske gustoće. Nadalje, inhibicija ACL-a djelovanjem ETC-1002-CoA dovodi do istodobne supresije biosinteze masnih kiselina u jetri.

Ezetimib

Ezetimib snižava razinu kolesterola u krvi inhibicijom apsorpcije kolesterola u tankom crijevu. Ispostavilo se da je molekularni cilj ezetimiba transporter sterola, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), koji sudjeluje u preuzimanju kolesterola i fitosterola iz tankog crijeva. Ezetimib se lokalizira na četkastoj prevlaci tankog crijeva i inhibira apsorpciju kolesterola, što dovodi do smanjenog dovođenja kolesterola iz tankog crijeva u jetru.

Farmakodinamički učinci

Primjena bempedoatne kiseline i ezetimiba u monoterapiji i u kombinaciji s drugim lijekovima koji modificiraju lipide snižava LDL kolesterol, kolesterol iz lipoproteina koji nije visoke gustoće (ne-HDL kolesterol), apolipoprotein B (apo B) i ukupni kolesterol u bolesnika s hiperkolesterolemijom ili miješanom dislipidemijom.

Budući da u bolesnika koji boluju od dijabetesa postoji povećan rizik od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti, klinička ispitivanja bempedoatne kiseline uključivala su i bolesnike s dijabetesom. U podskupini bolesnika koji boluju od dijabetesa primijećene su niže razine hemoglobina HbA1c u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (prosječno 0,2 %). U bolesnika koji ne boluju od dijabetesa nije primijećena razlika u razinama HbA1c između bempedoatne kiseline i placeba i nisu bile prisutne razlike u stopama hipoglikemije.

Elektrofiziologija srca

Provedeno je ispitivanje učinka bempedoatne kiseline na QT interval. Pri dozi od 240 mg (1,3 puta većoj od odobrene preporučene doze) bempedoatna kiselina ne produljuje QT interval u klinički relevantnoj mjeri.

Učinak ezetimiba ili kombiniranog režima lijeka Nustendi na QT interval nije se ocjenjivao.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ezetimib od 10 mg dokazano smanjuje učestalost kardiovaskularnih događaja. Učinak bempedoatne kiseline na kardiovaskularni morbiditet i smrtnost još nije utvrđen.

Djelotvornost lijeka Nustendi procijenjena je u analizi osjetljivosti u 301 bolesnika koji su primali lijek u kliničkom ispitivanju 1002-053. Iz analize su isključeni svi podaci iz triju centara (81 bolesnik) zbog sustavne nesuradljivosti bolesnika u sva četiri liječenja. Ispitivanje je bilo 12-tjedno multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje s paralelnim skupinama, provedeno u 4 skupine bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom i hiperlipidemijom. Bolesnici randomizirani u omjeru 2 : 2 : 2 : 1 primali su lijek Nustendi peroralno u dozi od 180 mg/10 mg dnevno (n = 86), bempedoatnu kiselinu u dozi od 180 mg dnevno (n = 88), ezetimib 10 mg dnevno (n = 86) ili placebo jedanput dnevno (n = 41) kao dodatak maksimalno podnošljivoj terapiji statinom. Maksimalna podnošljiva terapija statinom mogla je uključivati režime uzimanja statina koji ne uključuju dnevno doziranje ili neuzimanje statina. Bolesnici su bili stratificirani prema kardiovaskularnom riziku i početnom intenzitetu terapije statinima. Bolesnici koji su uzimali 40 mg simvastatina dnevno ili više bili su isključeni iz ispitivanja.

Skupine bolesnika bile su usklađene prema demografskim karakteristikama i karakteristikama bolesti na početku. Ukupno gledano, srednja vrijednost dobi na početku ispitivanja iznosila je 64 godine (raspon: od 30 do 87 godina), 50 % bilo je u dobi \geq 65 godina, 50 % bile su žene, 81 % bijelci, 17 % crnci, 1 % Azijci i 1 % pripadalo je u kategoriju ostalo. U vrijeme randomizacije 61 % bolesnika koji su primali lijek Nustendi, 69 % bolesnika koji su primali bempedoatnu kiselinu, 63 % bolesnika koji su primali ezetimib i 66 % koji su primali placebo bili su na terapiji statinom; 36 % bolesnika koji su primali lijek Nustendi, 35 % bolesnika koji su primali bempedoatnu kiselinu, 29 % bolesnika koji su primali ezetimib i 41 % bolesnika koji su primali placebo bili su na terapiji statinom visokog intenziteta. Srednja vrijednost LDL kolesterola na početku bila je 149,7 mg/dl (3,9 mmol/l). Većina bolesnika (94 %) završila je kliničko ispitivanje.

Lijek Nustendi znatno je smanjio početne vrijednosti LDL kolesterola do 12. tjedna u usporedbi s placeboom (-38,0 %; 95 % CI: -46,5 %, -29,6 %; $p < 0,001$). Maksimalni učinci smanjenja LDL kolesterola primijećeni su već u 4. tjednu, a djelotvornost je zadržana tijekom cijelog ispitivanja. Lijek Nustendi također je značajno snizio ne-HDL kolesterol, apo B i ukupni kolesterol (vidjeti tablicu 2).

Tablica 2: Učinci liječenja lijekom Nustendi na parametre lipida u bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom i hiperlipidemijom na osnovnom režimu liječenja statinima (srednja vrijednost % promjene do 12. tjedna ispitivanja u odnosu na početnu vrijednost)

	Nustendi 180 mg/10 mg n = 86	Bempedoatna kiselina 180 mg n = 88	Ezetimib 10 mg n = 86	Placebo n = 41
LDL kolesterol, n	86	88	86	41
LS srednja vrijednost (SE)	-36,2 (2,6)	-17,2 (2,5)	-23,2 (2,2)	1,8 (3,5)
ne-HDL kolesterol, n	86	88	86	41
LS srednja vrijednost (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 srednja vrijednost (SE)	-24,6 (2,4)	-11,8 (2,2)	-15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
TC, n	86	88	86	41
LS srednja vrijednost (SE)	-26,4 (1,9)	-12,1 (1,8)	-16,0 (1,6)	0,7 (2,5)

apo B = apolipoprotein B; HDL kolesterol = kolesterol iz lipoproteina visoke gustoće, LDL kolesterol = kolesterol iz lipoproteina niske gustoće; LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata; TC = ukupni kolesterol.

Osnovna terapija statinom: atorvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin.

Primjena bempedoatne kiseline na osnovnu terapiju ezetimibom

Kliničko ispitivanje 1002-048 bilo je 12-tjedno multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u kojem se procjenjivala djelotvornost bempedoatne kiseline u usporedbi s placebo u smanjenju LDL kolesterola kao dodatak ezetimibu u bolesnika s povišenim LDL kolesterolom koji imaju anamnezu nepodnošenja statina i koji nisu mogli podnositi više od najniže odobrene početne doze statina. U ispitivanju je sudjelovalo 269 bolesnika koji su bili randomizirani u omjeru 2 : 1 na primanje bempedoatne kiseline (n = 181) ili placebo (n = 88) kao dodatak ezetimibu u dozi od 10 mg dnevno tijekom 12 tjedana.

Ukupno gledano, početna srednja vrijednost dobi iznosila je 64 godine (raspon: od 30 do 86 godina), 55 % bilo je u dobi \geq 65 godina, 61 % bile su žene, 89 % bijelci, 8 % crnci, 2 % Azijci i 1 % pripadalo je u kategoriju ostalo. Početna srednja vrijednost LDL kolesterola bila je 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l). U vrijeme randomizacije 33 % bolesnika koji su primali bempedoatnu kiselinu u odnosu na 28 % bolesnika koji su primali placebo primalo je terapiju statinom u dozama manjim od najniže odobrene doze ili jednaku najnižim odobrenim dozama. Primjena bempedoatne kiseline bolesnicima koji su primali osnovnu terapiju ezetimibom značajno je snizila početnu vrijednost LDL kolesterola do 12. tjedna liječenja u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo i ezetimib ($p < 0,001$). Primjena bempedoatne kiseline uz osnovnu terapiju ezetimibom također je značajno smanjila ne-HDL kolesterol, apo B i ukupni kolesterol (vidjeti tablicu 3).

Tablica 3: Učinci liječenja bempedoatnom kiselinom u usporedbi s placebo u bolesnika koji nisu podnosili statin na osnovnoj terapiji ezetimibom (srednja vrijednost postotka promjene do 12. tjedna u odnosu na početnu vrijednost)

	Ispitivanje 1002-048 (N = 269)	
	Bempedoatna kiselina 180 mg + osnovna terapija ezetimibom 10 mg n = 181	Placebo + osnovna terapija ezetimibom 10 mg n = 88
LDL kolesterol ^a , n	175	82
LS srednja vrijednost	-23,5	5,0
ne-HDL kolesterol ^a , n	175	82
LS srednja vrijednost	-18,4	5,2
apo B ^a , n	180	86
LS srednja vrijednost	-14,6	4,7
TC ^a , n	176	82
LS srednja vrijednost	-15,1	2,9

apo B = apolipoprotein B; HDL kolesterol = kolesterol iz lipoproteina visoke gustoće, LDL kolesterol = kolesterol iz lipoproteina niske gustoće; LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata; TC = ukupni kolesterol.

Osnovna terapija statinom: atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin

a. Postotak promjene u odnosu na početnu vrijednost analiziran je pomoću analize kovarijance (ANCOVA) s liječenjem i randomizacijom kao faktorima stratifikacijom i početnim parametrima lipida kao kovarijatom.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Nustendi u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju povišenog kolesterola (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nustendi

Bioraspoloživost tableta lijeka Nustendi bila je slična bioraspoloživosti istodobno uzetih pojedinačnih tableta. Vrijednosti C_{max} za bempedoatnu kiselinu i njezin aktivan metabolit (ESP15228) bile su slične među formulacijama, no vrijednosti C_{maks} ezetimiba i glukuronida ezetimiba bile su približno 13 % odnosno 22 % niže za lijek Nustendi u odnosu na istodobno uzete pojedinačne tablete. Uzimajući u obzir sličan ukupni opseg izloženosti ezetimibu i glukuronidu ezetimiba (mjereno na temelju AUC-a), malo je vjerojatno da je vrijednost C_{max} niža za 22 % klinički značajna.

Nije primijećena klinički značajna farmakokinetička interakcija kada je ezetimib primjenjivan istodobno s bempedoatnom kiselinom. Vrijednosti AUC i C_{max} za ukupni ezetimib (ezetimib i njegov glukuronidni oblik) i glukuronid ezetimiba povećale su se za približno 1,6 puta, odnosno 1,8 puta kada je jednokratna doza ezetimiba dana uz bempedoatnu kiselinu u stanju dinamičke ravnoteže. To je povećanje vrlo vjerojatno rezultat inhibicije transportera OATP1B1 djelovanjem bempedoatne kiseline, što dovodi do smanjenog unosa u jetru, a posljedično do smanjene eliminacije glukuronida ezetimiba. Povećanja AUC-a i vrijednosti C_{max} za ezetimib bila su manja od 20 %.

Bempedoatna kiselina

Farmakokinetički podaci pokazuju da se bempedoatna kiselina apsorbira uz medijan vremena do postizanja maksimalne koncentracije od 3,5 sati kada se daje u obliku Nustendi tableta od 180 mg. Farmakokinetički parametri bempedoatne kiseline predstavljeni su kao srednja vrijednost [standardna devijacija (SD)] osim ako je drukčije navedeno. Bempedoatna kiselina može se smatrati prolijekom koji se aktivira unutar stanice putem ACSVL1 do ETC-1002-CoA. Vrijednosti C_{max} i AUC u stanju

dinamičke ravnoteže nakon višekratnog doziranja u bolesnika s hiperkolesterolemijom iznosile su 24,8 (6,9) $\mu\text{g/ml}$ odnosno 348 (120) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Farmakokinetika bempedoatne kiseline u stanju dinamičke ravnoteže bila je uglavnom linearna u rasponu od 120 mg do 220 mg. Nije bilo o vremenu ovisnih promjena farmakokinetike bempedoatne kiseline nakon ponavljane primjene pri preporučenoj dozi, a stanje dinamičke ravnoteže bempedoatne kiseline postignuto je nakon 7 dana. Srednja vrijednost omjera akumulacije bempedoatne kiseline bila je približno 2,3 puta.

Ezetimib

Nakon peroralne primjene ezetimib se brzo apsorbira i u znatnoj mjeri konjugira u farmakološki aktivan fenolni glukuronid (glukuronid ezetimiba). Srednja vrijednost C_{max} postiže se unutar 1 do 2 sata za glukuronid ezetimiba i 4 do 12 sati za ezetimib. Apsolutna bioraspoloživost ezetimiba ne može se utvrditi jer je spoj praktički netopiv u vodenim medijima pogodnima za injekciju. Ezetimib prolazi opsežnu enterohepatičku cirkulaciju, stoga je moguće primijetiti višestruke vršne vrijednosti ezetimiba.

Učinak hrane

Nakon primjene lijeka Nustendi zdravim ispitanicima uz doručak bogat mastima i kalorijama, vrijednosti AUC-a bempedoatne kiseline i ezetimiba bile su usporedive sa stanjem natašte. U usporedbi s primjenom natašte, primjena uz obrok rezultirala je smanjenjem vrijednosti C_{max} bempedoatne kiseline od 30 % i ezetimiba od 12 %. U odnosu na stanje natašte, primjena uz obrok dovela je do smanjenja vrijednosti AUC-a i C_{max} glukuronid ezetimiba od 12 % odnosno 42 %. Taj učinak hrane ne smatra se klinički značajnim.

Distribucija

Bempedoatna kiselina

Prividni volumen distribucije (V/F) bempedoatne kiseline iznosio je 18 l. Vežanje bempedoatne kiseline za proteine plazme iznosilo je 99,3 %, vežanje njezinog glukuronida 98,8 %, a aktivnog metabolita, ESP15228 iznosilo je 99,2 %. Bempedoatna kiselina ne razdjeljuje se u eritrocite.

Ezetimib

Ezetimib i glukuronid ezetimiba vežu se 99,7 % i 88 % – 92 % za proteine u ljudskoj plazmi.

Biotransformacija

Bempedoatna kiselina

In vitro ispitivanja metaboličkih interakcija ukazuju da se bempedoatna kiselina, kao i njezin aktivni metabolit i glukuronidni oblik ne metaboliziraju enzimima citokroma P450 te da ga ne inhibiraju i ne induciraju.

Primarni put eliminacije bempedoatne kiseline jest putem metabolizma do acilglukuronida. Bempedoatna kiselina također se reverzibilno pretvara u aktivni metabolit (ESP15228) na temelju aktivnosti aldo-keto reduktaze primijećene *in vitro* za ljudsku jetru. Srednja vrijednost omjera AUC-a metabolita / nepromijenjenog lijeka u plazmi za ESP15228 nakon višekratnog doziranja iznosila je 18 % i ostala je stalna tijekom vremena. Bempedoatna kiselina i ESP15228 pretvaraju se u neaktivne konjugate glukuronida *in vitro* djelovanjem izoenzima UGT2B7. Bempedoatna kiselina, ESP15228 i njihovi konjugirani oblici otkriveni su u plazmi pri čemu bempedoatna kiselina čini većinu (46 %) vrijednosti $\text{AUC}_{0-48\text{ h}}$, a glukuronid drugu najveću vrijednost (30 %). ESP15228 i njegov glukuronid činili su 10 % odnosno 11 % vrijednosti $\text{AUC}_{0-48\text{ h}}$ u plazmi.

Vrijednosti C_{max} i AUC u stanju dinamičke ravnoteže ekvipotentnog aktivnog metabolita (ESP15228) bempedoatne kiseline u bolesnika s hiperkolesterolemijom iznosile su 3,0 (1,4) $\mu\text{g/ml}$ odnosno 54,1 (26,4) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. ESP15228 je vjerojatno u maloj mjeri pridonio cjelokupnoj kliničkoj aktivnosti bempedoatne kiseline na temelju sistemske izloženosti i farmakokinetičkih svojstava.

Ezetimib

U pretkliničkim ispitivanjima dokazano je da ezetimib ne inducira enzime citokroma P450 koji metaboliziraju lijekove. Nisu primijećene klinički značajne farmakokinetičke interakcije ezetimiba s lijekovima za koje je poznato da ih metaboliziraju ciotromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 ili N-acetiltransferaza. Ezetimib se metabolizira ponajprije u tankom crijevu i jetri putem konjugacije glukuronida (reakcija 2. faze) s posljedičnim izlučivanjem u žuči. Minimalni oksidativni metabolizam (reakcija 1. faze) primijećena je u svim ispitivanim vrstama. Ezetimib i glukuronid ezetimiba glavni su spojevi dobiveni iz lijeka otkriveni u plazmi, a čine približno 10 % do 20 % odnosno 80 % do 90 % ukupne količine lijeka u plazmi. Ezetimib i glukuronid ezetimiba sporo se eliminiraju iz plazme uz dokaze o značajnoj enterohepatičkoj cirkulaciji.

Eliminacija

Bempedoatna kiselina

Klirens bempedoatne kiseline u stanju dinamičke ravnoteže (CL/F) određen na temelju analize populacijske farmakokinetike u bolesnika s hiperkolesterolemijom iznosio je 12,1 ml/min nakon doziranja jedanput dnevno; bubrežni klirens nepromijenjene bempedoatne kiseline činio je manje od 2 % ukupnog klirensa. Srednja vrijednost (SD) poluvijeka bempedoatne kiseline u ljudi iznosila je 19 (10) sati u stanju dinamičke ravnoteže.

Nakon jedne peroralne doze od 240 mg bempedoatne kiseline (1,3 puta veće od odobrene preporučene dnevne doze) 62,1 % ukupne doze (bempedoatna kiselina i njezini metaboliti) otkriveno je u urinu, ponajprije u obliku konjugata acilglukuronida bempedoatne kiseline, a 25,4 % otkriveno je u fecesu. Manje od 5 % primijenjene doze izlučeno je kao nepromijenjena bempedoatna kiselina u fecesu i urinu zajedno.

Ezetimib

Nakon primjene peroralne doze od 20 mg ¹⁴C-ezetimiba u ljudskih ispitanika, ukupni ezetimib (ezetimib i glukuronid ezetimiba) činio je približno 93 % ukupne radioaktivnosti u plazmi. Približno 78 % primijenjene radioaktivnosti otkriveno je u fecesu i 11 % u urinu tijekom 10-dnevnog prikupljanja. Nakon 48 sati nije bilo detektabilne radioaktivnosti u plazmi. Poluvijek ezetimiba i glukuronida ezetimiba iznosi približno 22 sata.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Bempedoatna kiselina

Farmakokinetika bempedoatne kiseline ocijenjena je u analizi populacijske farmakokinetike koja je provedena na temelju objedinjenih podataka iz svih kliničkih ispitivanja (n = 2261) kako bi se ocijenila bubrežna funkcija pri AUC-u bempedoatne kiseline u stanju dinamičke ravnoteže te u ispitivanju farmakokinetike jednokratne doze u ispitanika s različitim oblicima narušene bubrežne funkcije. U usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom srednje vrijednosti izloženosti bempedoatnoj kiselini bile su 1,4 puta više u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (90 % PI: 1,3; 1,4), odnosno 1,9 puta (90 % PI: 1,7; 2,0) (vidjeti dio 4.4).

Postoje ograničeni podaci o bolesnicima s teškim oštećenjem bubrega; u ispitivanju primjene jednokratne doze AUC bempedoatne kiseline povećao se 2,4 puta u bolesnika (n = 5) s teškim oštećenjem bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Klinička ispitivanja lijeka Nustendi nisu uključivala bolesnike s ESRD-om koji su na dijalizi (vidjeti dio 4.4).

Ezetimib

Nakon primjene jednokratne doze od 10 mg ezetimiba bolesnicima s teškom bolešću bubrega (n = 8, srednja vrijednost CrCl ≤ 30 ml/min/1,73 m²), srednja vrijednost AUC-a ukupnog ezetimiba povećala se približno za 1,5 puta u usporedbi sa zdravim ispitanicima (n = 9). Taj se rezultat ne smatra klinički

značajnim. Dodatni bolesnik u tom ispitivanju (nakon presađivanja bubrega i uz primanje više lijekova, uključujući ciklosporin) imao je 12-struko veću izloženost ukupnom ezetimibu.

Oštećenje funkcije jetre

Primjena lijeka Nustendi ne preporučuje se u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre zbog nepoznatih učinaka povećane izloženosti ezetimibu.

Bempedoatna kiselina

Farmakokinetika bempedoatne kiseline i njezina metabolita (ESP15228) ispitivana je u bolesnika s normalnom funkcijom jetre ili blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A ili B) nakon primjene jednokratne doze ($n = 8$ /skupina). U usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre srednja vrijednosti C_{\max} i AUC bile su smanjene za 11 %, odnosno 22 % u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre te za 14 %, odnosno 16 % u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Ne očekuje se da će to uzrokovati smanjenu djelotvornost. Bempedoatna kiselina nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C).

Ezetimib

Nakon jednokratne doze od 10 mg ezetimiba srednja vrijednost AUC-a ukupnog ezetimiba povećala se približno za 1,7 puta u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U 14-dnevnom ispitivanju višekratnog doziranja (10 mg dnevno) u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) srednja vrijednost AUC-a za ukupni ezetimib povećala se približno četverostruko 1. i 14. dana u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

Druge posebne populacije

Bempedoatna kiselina

Od 3621 bolesnika liječenih bempedoatnom kiselinom u placebom kontroliranim ispitivanjima 2098 bolesnika (58 %) bilo je starije od 65 godina. Nisu primijećene sveukupne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti između tih bolesnika i mlađih bolesnika.

Na farmakokinetiku bempedoatne kiseline nije utjecala dob, spol ili rasa. Tjelesna težina bila je statistički značajna kovarijata. Najniži kvartil tjelesne težine (< 73 kg) bio je povezan s približno 30 % većom izloženosti. Povećana izloženost nije bila klinički značajna i ne preporučuje se prilagodba doze na temelju tjelesne težine.

Ezetimib

Starije osobe

U ispitivanju višekratnog doziranja ezetimiba od 10 mg jedanput dnevno tijekom 10 dana koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi bile su približno dvostruko veće u starijih (≥ 65 godina) zdravih ispitanika u usporedbi s mlađim ispitanicima. Smanjenje LDL kolesterola i sigurnosni profil usporedivi su između starijih i mlađih ispitanika liječenih ezetimibom.

Spol

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi malo su više (približno 20 %) u žena u usporedbi s muškarcima. Smanjenje LDL kolesterola i sigurnosni profil usporedivi su između muških i ženskih ispitanika liječenih ezetimibom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nustendi

Istodobna primjena bempedoatne kiseline s dozama ezetimiba u štakora pri ukupnoj sistemskoj izloženosti > 50 puta višoj od izloženosti u ljudi pri kliničkim dozama, nije izmijenila toksikološki profil ni bempedoatne kiseline ni ezetimiba. Primjena bempedoatne kiseline u kombinaciji s ezetimibom nije izmijenila učinke bempedoatne kiseline ili ezetimiba na embriofetalni razvojni profil.

Bempedoatna kiselina

Standardnom baterijom ispitivanja genotoksičnosti nije utvrđen mutageni ili klastogeni potencijal bempedoatne kiseline. U ispitivanjima cjeloživotne kancerogenosti u glodavaca bempedoatna kiselina povećala je incidenciju hepatocelularnih tumora i folikularnih tumora štitne žlijezde u mužjaka štakora te hepatocelularnih tumora u mužjaka miševa. Budući da su to uobičajeni tumori primijećeni u cjeloživotnim biotestovima u glodavaca i da je mehanizam za tumorogenezu posljedica aktivacije receptora PPAR alfa specifičnog za glodavce, ne smatra se da ti tumori predstavljaju rizik za ljude.

Povećana težina jetre i hepatocelularna hipertrofija primijećene su jedino u štakora pri dozi ≥ 30 mg/kg na dan ili pri izloženosti 4 puta većoj od one u ljudi pri dozi od 180 mg, a djelomično su se povukle nakon 1-mjesečnog oporavka. Reverzibilne promjene laboratorijskih parametara koje nisu štetne, a ukazuju na navedene učinke na jetru, smanjeni parametri crvenih krvnih stanica i koagulacije te povećanje ureje i kreatinina primijećeni su u objema vrstama pri dozama koje su se podnosile. Razina izloženosti bez opaženog štetnog učinka (NOAEL) u kroničnim ispitivanjima iznosila je 10 mg/kg na dan i 60 mg/kg na dan u štakora odnosno majmuna, što odgovara izloženostima nižim odnosno 15 puta većim od izloženosti u ljudi pri dozi od 180 mg.

Bempedoatna kiselina nije bila teratogena ili toksična za embrije ili fetuse gravidnih ženki kunića pri dozama do 80 mg/kg na dan ili pri sistemske izloženosti 12 puta većoj od one u ljudi pri dozi od 180 mg. U gravidnih ženki štakora kojima je davana bempedoatna kiselina u dozama od 10, 30 i 60 mg/kg na dan tijekom organogeneze bio je smanjen broj vijabilnih fetusa, a tjelesna težina fetusa bila je smanjena pri dozi od ≥ 30 mg/kg na dan ili sistemske izloženosti 4 puta većoj od one u ljudi pri dozi od 180 mg. Primijećena je povećana incidencija fetalnih koštanih promjena (savijena lopatica i rebra) pri svim dozama, pri sistemske izloženosti nižoj od one u ljudi pri dozi od 180 mg. U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, gravidnim ženkama štakora davana je doza bempedoatne kiseline od 5, 10, 20 i 30 mg/kg na dan tijekom graviditeta i laktacije, što je imalo štetne maternalne učinke pri dozi ≥ 20 mg/kg/dan, a uzrokovalo je smanjenje broja žive mladunčadi i njihovog preživljenja, smanjenje rasta i učenja te pamćenja kod mladunčadi pri dozi ≥ 10 mg/kg na dan, pri čemu je maternalna izloženost pri dozi od 10 mg/kg na dan, manja od izloženosti u ljudi pri dozi od 180 mg.

Davanje bempedoatne kiseline mužjacima i ženkama štakora prije parenja i do 7. dana gestacije u ženki uzrokovalo je promjene u cikličnosti estrusa, smanjen broj žutih tijela i implantacija pri dozi ≥ 30 mg/kg na dan bez učinka na plodnost mužjaka ili ženki ili parametre sperme pri dozi od 60 mg/kg na dan (4 odnosno 9 puta veća sistemska izloženost od one u ljudi pri dozi od 180 mg).

Ezetimib

Ispitivanja kronične toksičnosti ezetimiba u životinja nisu utvrdila ciljane organe toksičnih učinaka. U pasa liječenih ezetimibom ($\geq 0,03$ mg/kg/dan) tijekom četiri tjedna faktor povećanja koncentracije kolesterola u žučnom mjehuru iznosio je od 2,5 do 3,5. Međutim, u jednogodišnjem ispitivanju u pasa uz primjenu doza do 300 mg/kg na dan nije primijećena povećana incidencija kolelitijaze ili drugi učinci na jetru i žuč. Značajnost tih podataka za ljude nije poznata. Nije moguće isključiti rizik od stvaranja kamenaca povezan s terapijskom upotrebom ezetimiba.

U ispitivanjima istodobne primjene ezetimiba i statina toksični učinci koji su primijećeni bili su u osnovi oni koji se uglavnom pojavljuju u vezi sa statinima. Neki od toksičnih učinaka bili su izraženi u odnosu na one koji su primijećeni u liječenju samo statinima. To se pripisuje farmakokinetičkim i farmakodinamičkim interakcijama kod istodobne primjene ovih djelatnih tvari. Miopatije su se pojavile jedino u štakora nakon izloženosti dozama koje su bile nekoliko puta više od terapijske doze za ljude (približno 20 puta veća razina AUC-a za statine i 500 do 2000 puta veća razina AUC-a za aktivne metabolite).

U nizu *in vivo* i *in vitro* testova, ezetimiba davan sam ili istodobno sa statinima nije pokazao genotoksični potencijal. Rezultati ispitivanja dugotrajne kancerogenosti ezetimiba bili su negativni.

Ezetimib nije imao učinak na plodnost mužjaka ili ženki štakora, nije se pokazao teratogenim u štakora ili kunića i nije imao učinak na prenatalni ili postnatalni razvoj. Ezetimib je prolazio placentnu barijeru u gravidnih ženki štakora i kunića pri višekratnim dozama od 1000 mg/kg/dan. Istodobna primjena ezetimiba i statina nije bila teratogena u štakora. U gravidnih ženki kunića primijećen je mali broj deformacija skeleta (srašteni torakalni kralješci i repni kralješci, smanjen broj repnih kralježaka). Istodobna primjena ezetimiba i lovastatina imala je smrtne učinke na embrije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
mikrokristalična celuloza (E460)
natrijev škroboglikolat (vrsta A)
hidroksipropilceluloza (E463)
magnezijev stearat (E470b)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
natrijev laurilsulfat (E487)
povidon (K30) (E1201)

Film ovojnica

djelomično hidroliziran poli(vinilni alkohol) (E1203)
talk (E553b)
titanijev dioksid (E171)
bojilo *Indigo Carmine Aluminium Lake* (E132)
glicerolkaprilokaprat
natrijev laurilsulfat (E487)
bojilo *Brilliant Blue FCF Aluminium Lake* (E133)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

36 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri od poli(vinilklorida) (PVC)/PCTFE/aluminija.
Pakiranja od 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ili 100 filmom obloženih tableta.
Perforirani blisteri od poli(vinilklorida) (PVC)/PCTFE/aluminija s jediničnim dozama.
Pakiranja od 10 x 1, 50 x 1 ili 100 x 1 filmom obloženom tabletom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1424/001 - 011

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. ožujka 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU-a (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Nustendi 180 mg/10 mg filmom obložene tablete
bempedoatna kiselina / ezetimib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 180 mg bempedoatne kiseline i 10 mg ezetimiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

10 filmom obloženih tableta

14 filmom obloženih tableta

28 filmom obloženih tableta

30 filmom obloženih tableta

84 filmom obložene tablete

90 filmom obloženih tableta

98 filmom obloženih tableta

100 filmom obloženih tableta

10 x 1 filmom obložena tableta

50 x 1 filmom obložena tableta

100 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München,
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Nustendi 180 mg/10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Nustendi 180 mg/10 mg filmom obložene tablete
bempedoatna kiselina / ezetimib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Daiichi-Sankyo (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Nustendi 180 mg/10 mg filmom obložene tablete bempedoatna kiselina / ezetimib



Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Nustendi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Nustendi
3. Kako uzimati Nustendi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Nustendi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Nustendi i za što se koristi

Što je Nustendi i kako djeluje

Nustendi je lijek koji smanjuje razine „lošeg” kolesterola (koji se naziva i „LDL kolesterol”), vrste masnoće u krvi.

Lijek Nustendi sadrži dvije djelatne tvari, koje smanjuju kolesterol na dva načina:

- bempedoatna kiselina smanjuje stvaranje kolesterola u jetri i povećava uklanjanje LDL kolesterola iz krvi
- ezetimib djeluje u crijevima tako da smanjuje količinu kolesterola koji se apsorbira iz hrane.

Za što se Nustendi koristi

Nustendi se daje odraslim osobama s primarnom hiperkolesterolemijom ili miješanom dislipidemijom, a to su bolesti koje uzrokuju visoku razinu kolesterola u krvi. Daje se kao dodatak uz kontroliranu prehranu za snižavanje kolesterola (dijetu).

Nustendi se daje:

- ako uzimate statin (kao što je simvastatin, često korišteni lijek za liječenje visokog kolesterola) zajedno s ezetimibom i ta Vam terapija nije dovoljno snizila LDL kolesterol
- ako uzimate ezetimib i ta Vam terapija nije dovoljno snizila LDL kolesterol
- umjesto bempedoatne kiseline i ezetimiba ako te lijekove uzimate kao zasebne tablete.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Nustendi

Nemojte uzimati Nustendi:

- ako ste alergični na bempedoatnu kiselinu, ezetimib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste trudni
- ako dojite
- ako uzimate više od 40 mg simvastatina dnevno (drugi lijek koji se upotrebljava za snižavanje kolesterola)
- sa statinom ako imate problema s jetrom
- Nustendi sadrži ezetimib. Kada se lijek Nustendi uzima zajedno sa statinom, potrebno je pročitati i informacije o ezetimibu navedene u uputi o lijeku koja dolazi uz taj statin.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Nustendi:

- ako ste ikada imali giht
- ako imate teške probleme s bubrežima
- ako imate umjerene ili teške probleme s jetrom. U tom slučaju ne preporučuje se primjena lijeka Nustendi.

Vaš liječnik treba napraviti krvnu pretragu prije nego što počnete uzimati Nustendi sa statinom. Svrha je te pretrage provjeriti funkciju Vaše jetre.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati Nustendi djeci i adolescentima mlađima od 18 godina. Primjena lijeka Nustendi nije ispitana u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Nustendi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Posebice obavijestite liječnika ako uzimate lijek(ove) s bilo kojom od navedenih djelatnih tvari:

- atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin (lijekovi koji se upotrebljavaju za snižavanje kolesterola, poznati pod nazivom statini).
Rizik od pojave bolesti mišića mogao bi se povećati ako istodobno uzimate statin i Nustendi. Odmah obavijestite svog liječnika u slučaju neobjašnjive mišićne boli, osjetljivosti ili slabosti.
- bosentan (upotrebljava se za kontrolu bolesti pod nazivom plućna arterijska hipertenzija)
- fimasartan (upotrebljava se za liječenje visokog krvnog tlaka i zatajenja srca)
- asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voksilaprevir (upotrebljavaju se za liječenje hepatitisa C)
- fenofibrat (koji se upotrebljava i za smanjenje razine kolesterola).
Nisu dostupni podaci o učincima primjene lijeka Nustendi s lijekovima za snižavanje kolesterola koji se zovu fibrati.
- ciklosporin (često se upotrebljava u bolesnika kojima su presađeni organi)
- kolestiramin (koji se također upotrebljava za snižavanje kolesterola) jer utječe na način na koji ezetimib djeluje
- lijekovi koji sprječavaju pojavu krvnih ugrušaka, kao što su varfarin, acenokumarol, fluindion i fenprokumon.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste trudni, planirate trudnoću ili mislite da biste mogli biti trudni jer postoji mogućnost da bi mogao naštetiti plodu. Ako zatrudnite za vrijeme terapije ovim lijekom, odmah obavijestite svog liječnika i prestanite uzimati Nustendi.

- **Trudnoća**

Prije početka liječenja morate biti sigurni da niste trudni i da primjenjujete učinkovitu metodu kontracepcije, prema preporuci svog liječnika. Ako uzimate kontracepcijske pilule i dobijete proljev ili povraćate dulje od 2 dana, morate prijeći na zamjensku metodu kontrole začeca (npr. prezervativi, dijafragma) i koristiti je još 7 dana po povlačenju simptoma.

Ako nakon početka terapije lijekom Nustendi odlučite da želite zatrudnjeti, obavijestite svog liječnika jer će Vašu terapiju biti potrebno promijeniti.

- **Dojenje**

Nemojte uzimati lijek Nustendi ako dojite jer nije poznato prelazi li u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nustendi malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, neke bi osobe mogle osjetiti omaglicu nakon uzimanja lijeka Nustendi. Izbjegavajte upravljanje vozilima i rad strojevima ako smatrate da Vam je smanjena sposobnost reagiranja.

Nustendi sadrži laktozu i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Nustendi

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta jedanput dnevno.

Ako uzimate kolestiramin, uzimajte Nustendi najmanje dva sata prije ili četiri sata nakon uzimanja kolestiramina.

Progutajte cijelu tabletu s hranom ili između obroka.

Ako uzmete više lijeka Nustendi nego što ste trebali

Odmah se obratite liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Nustendi

Ako ste zaboravili:

- dozu i to primijetite kasnije tijekom dana, uzmite dozu koju ste propustili, a sljedeću dozu uzmite drugi dan u uobičajeno vrijeme
- uzeti dozu prethodnog dana, uzmite tabletu u uobičajeno vrijeme i nemojte nadoknađivati dozu koju ste zaboravili.

Ako prestanete uzimati Nustendi

Nemojte prestati uzimati Nustendi bez dopuštenja liječnika jer bi Vam se kolesterol opet mogao povećati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite svojem liječniku ako dobijete bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava (učestalost nepoznata):

- bol u mišićima ili slabost mišića
- žutilo kože i očiju, bol u području trbuha, tamna mokraća, natečeni gležnjevi, smanjen apetit i osjećaj umora mogli bi biti znakovi problema s jetrom
- alergijske reakcije uključujući osip i urtikariju; crveni osip uzdignut iznad razine kože, ponekad s promjenama na koži koje su oblika mete (eritema multiforme)
- žučni kamenci ili upala žučnog mjehura (što može uzrokovati bol u području trbuha, mučninu, povraćanje), upala gušterače često uz jaku bol u području trbuha
- smanjen broj trombocita, što može uzrokovati modrice/krvarenje (trombocitopenija)

Ostale nuspojave mogu se pojaviti sa sljedećom učestalošću:

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- pad broja crvenih krvnih stanica (anemija)
- smanjen hemoglobin (protein u crvenim krvnim stanicama koji prenosi kisik)
- povećane razine mokraćne kiseline u krvi, giht
- smanjen apetit
- omaglica, glavobolja
- visok krvni tlak
- kašalj
- konstipacija, proljev, bol u području trbuha
- mučnina
- suha usta
- nadutost u području trbuha i vjetrovi, upala želučane sluznice (gastritis)
- rezultati krvnih pretraga koji ukazuju na poremećaj jetre
- mišićni spazam, bol u mišićima, bol u području ramena, nogu ili ruku, bol u leđima, rezultati krvnih pretraga koji ukazuju na povišenu kreatin kinazu (laboratorijski test koji ukazuje na oštećenje mišića), slabost mišića, bol u zglobovima (artralgija)
- povišen kreatinin i ureja u krvi (laboratorijski test bubrežne funkcije)
- neuobičajen umor ili slabost

Manje često (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- navala vrućine
- bol u gornjem dijelu trbuha, žgaravica, probavne tegobe
- svrbež
- oticanje nogu ili ruku
- bol u vratu, bol u prsima, bol
- smanjena brzina glomerularne filtracije (mjeri koliko Vam dobro rade bubrezi)

Nije poznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)

- trnci
- depresija
- nedostatak zraka

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Nustendi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Nustendi sadrži

- Djelatne tvari su bempedoatna kiselina i ezetimib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 180 mg bempedoatne kiseline i 10 mg ezetimiba.
- Drugi sastojci su:
 - laktoza hidrat (pogledajte kraj dijela 2, pod naslovom „Nustendi sadrži laktozu i natrij”)
 - mikrokristalična celuloza (E460)
 - natrijev škroboglikolat (vrsta A) (pogledajte kraj dijela 2, pod naslovom „Nustendi sadrži laktozu i natrij”)
 - hidroksoipropilceluloza (E463)
 - magnezijev stearat (E470b)
 - silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
 - natrijev laurilsulfat (E487) (pogledajte kraj dijela 2, pod naslovom „Nustendi sadrži laktozu i natrij”)
 - povidon (K30) (E1201)
 - djelomično hidroliziran poli(vinilni alkohol) (E1203), talk (E553b), titanijev dioksid (E171), bojilo *Indigo Carmine Aluminium Lake* (E132), glicerolkaprilokaprat, bojilo *Brilliant Blue FCF Aluminium Lake* (E133).

Kako Nustendi izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete plave su boje, ovalnog oblika s utisnutom oznakom „818” s jedne strane te „ESP” s druge. Dimenzije tableta: 15 mm × 7 mm × 5 mm.

Nustendi dolazi u plastičnim/aluminijskim blisterima u kutijama od 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ili 100 filmom obloženih tableta ili blisterima s jediničnim dozama u kutijama s 10 x 1, 50 x 1 ili 100 x 1 filmom obloženom tabletom.

Na tržištu u Vašoj zemlji ne moraju se nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Njemačka

Proizvođač

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.