

I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS



1. A GYÓGYSZER NEVE

Nustendi 180 mg/10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

180 mg bempedoinsavat és 10 mg ezetimibet tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

71,6 mg laktózt tartalmaz 180 mg/10 mg-os filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Kék, ovális, körülbelül 15,00 mm × 7,00 mm × 5,00 mm nagyságú filmtabletta, egyik oldalán „818”, másik oldalán „ESP” mélynyomású jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Nustendi primer hypercholesterinaemiában (heterozigóta familiáris és nem familiáris) vagy kevert dyslipidaemiában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, a diéta kiegészítéseként:

- egy sztatinnal kombinálva olyan betegeknél, akiknél a sztatin maximális tolerálható dóziséval és ezetimibbel nem lehet elérni az LDL-koleszterin célértéket (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont);
- önmagában olyan betegeknél, akik nem tolerálják a sztatint, illetve akiknél a sztatint ellenjavalltak, és akiknél az önmagában alkalmazott ezetimibbel nem lehet elérni az LDL-koleszterin célértéket;
- olyan betegeknél, akiket külön-külön tablettában adott bempedoinsav és ezetimib kombinációjával már kezelnek, sztatinnal vagy anélkül.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Nustendi ajánlott dózisa egy 180 mg/10 mg-os filmtabletta naponta egyszer.

Együttes alkalmazás epesavkötő gyantákkal

A Nustendi-t legalább 2 órával az epesavkötő gyanta beadása előtt, vagy legalább 4 órával utána kell alkalmazni.

Egyidejű alkalmazás szimvasztatinnal

Szimvasztatin és Nustendi egyidejű alkalmazása esetén a szimvasztatin dózisékat napi 20 mg-ra kell korlátozni (vagy 40 mg-ra súlyos hypercholesterinaemiában szenvedő és nagy cardiovascularis

kockázatu betegeknél, akiknél az alacsonyabb dózissal nem érték el a terápiás célt, és akiknél az előnyök várhatóan meghaladják a lehetséges kockázatokat) (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az időseknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan (meghatározás szerint glomerularis filtrációs ráta [eGFR] < 30 ml/perc/1,73 m²), végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dializált betegeknél pedig nem vizsgálták a bempedoinsavat. Ezeknél a betegeknél a mellékhatások előfordulásának fokozott ellenőrzése szükséges a Nustendi alkalmazása során (lásd 4.4 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

Enyhe májkárosodásban (Child-Pugh A) szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. Az ezetimib fokozott expozíciója által okozott, ismeretlen hatások miatt nem javasolt a Nustendi alkalmazása közepesen súlyos (Child-Pugh B) vagy súlyos (Child-Pugh C) májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A Nustendi biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A filmtablettát szájon át kell bevenni, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül. A tablettát egészben kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhesség (lásd 4.6 pont).
- Szoptatás (lásd 4.6 pont).
- 40 mg-nál nagyobb napi dózisu szimvasztatin egyidejű alkalmazása (lásd 4.2, 4.4 és 4.5 pont).
- A Nustendi szttatinokkal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt aktív májbetegség vagy a szérum transzaminázok szintjének ismeretlen eredetű, tartós emelkedése esetén.
- A Nustendi és bármely szttatin egyidejű alkalmazása esetén el kell olvasni az adott szttatin-készítmény alkalmazási előírását.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Myopathia lehetséges kockázata a szttatinok egyidejű alkalmazása esetén

A bempedoinsav növeli a szttatinok plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont). A szttatinok esetenként myopathiát okoznak. Ritka esetekben a myopathia jelentkezhet rhabdomyolysis formájában a myoglobulinuria következtében kialakult akut veseelégtelenséggel együtt vagy anélkül, és halálos kimenetelű lehet. Az ezetimib alkalmazásával kapcsolatosan a forgalomba hozatal után nagyon ritka esetekben myopathiáról és rhabdomyololysisről számoltak be. A legtöbb olyan beteg, akiknél rhabdomyolysis alakult ki, az ezetimibbel egyidejűleg valamilyen szttaint is szedett.

A Nustendi-t szttatin kiegészítéseként kapó betegeknél ellenőrizni kell a nagy dózisu szttatinok alkalmazása miatti mellékhatások előfordulását. Minden beteget, aki szttatin mellett kapja a Nustendi-t, fel kell világosítani a myopathia potenciális, megnövekedett kockázatáról, és fel kell hívni a figyelmét,

hogy haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát, ha megmagyarázhatatlan izomfájdalmat, -érzékenységet vagy -gyengeséget tapasztal. Amennyiben a Nustendi és valamely sztatin együttes alkalmazása során ilyen tünetek jelentkeznek, mérlegelni kell az adott sztatin maximális dózisának csökkentését, egy másik sztatin alkalmazását, a Nustendi-kezelés felfüggesztését, és egy másik lipidszint-csökkentő kezelés megkezdését a lipidszintek és a mellékhatások szoros ellenőrzése mellett. Amennyiben a myopathiát a kreatin-foszfokináz- (CPK) szint normál tartomány felső határának 10-szeresét meghaladó értéke is igazolja, azonnal fel kell függeszteni a Nustendi és a beteg által egyidejűleg szedett sztatin alkalmazását.

Bempedoinsav és 40 mg szimvasztatin tartalmú alapkezelés alkalmazásával kapcsolatosan ritkán myositisről és a normál tartomány felső határának 10-szeresét meghaladó CPK-szintről számoltak be. Nustendi-vel egyidejűleg 40 mg-ot meghaladó dózisú szimvasztatin nem alkalmazható (lásd 4.2 és 4.3 pont).

Emelkedett szérumsavszint

A bempedoinsav megemelheti a szérumsavszintet a renalis tubularis OAT2 gátlása révén, illetve hirtelen hyperuricaemiát idézhet elő vagy súlyosbíthatja azt, és köszvényt válthat ki olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében köszvény szerepel vagy köszvényre hajlamosak (lásd 4.8 pont). A Nustendi-kezelést abba kell hagyni, ha köszvény tüneteivel társuló hyperuricaemia jelentkezik.

Emelkedett májenzimszintek

Klinikai vizsgálatokban a májenzimek közül az alanin-aminotranszferáz (GPT, ALAT) és az aszpartát-aminotranszferáz (GOT, ASAT) szintek normál tartomány felső határának 3-szorosát meghaladó emelkedéséről számoltak be a bempedoinsav alkalmazásával kapcsolatosan. Ez a növekedés tünetmentes volt, és nem társult a bilirubinszint normál tartomány felső határának 2-szeresét elérő vagy meghaladó emelkedésével, illetve cholestasissal, és a kezelés folytatása vagy felfüggesztése esetén visszatért a kiindulási értékre. Kontrollos, egyidejű alkalmazással végzett vizsgálatokban az ezetimibbel és sztattinnal kezelt betegeknél a transzaminázszintek (normál tartomány felső határának 3-szorosát elérő vagy meghaladó) növekedését figyelték meg. A kezelés megkezdésekor májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. A Nustendi-kezelést abba kell hagyni, amennyiben a normál tartomány felső határának 3-szorosát meghaladó transzaminázszint-emelkedés tartósan fennmarad (lásd 4.3 és 4.8 pont).

Vesekárosodás

Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a bempedoinsav alkalmazásával kapcsolatban súlyos vesekárosodásban (meghatározás szerint $eGFR < 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) szenvedő betegeknél, végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dializált betegeknél pedig nem vizsgálták a bempedoinsavat (lásd 5.2 pont). Ezeknél a betegeknél a mellékhatások előfordulásának fokozott ellenőrzése indokolt lehet a Nustendi alkalmazása során.

Májkárosodás

Közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B és C) szenvedő betegeknél a megnövekedett ezetimib-expozíció ismeretlen hatásai miatt a Nustendi alkalmazása nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Fibrátok

Az ezetimib hatásosságát és biztonságosságát fibrátok egyidejű alkalmazásával kapcsolatosan nem igazolták. Amennyiben cholelithiasis gyanúja merül fel Nustendi-vel és fenofibráttal kezelt betegeknél, az epehólyag kivizsgálása javasolt, és a kezelést fel kell függeszteni (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Ciklosporin

Körültekintően kell eljárni a Nustendi-kezelés elkezdésekor ciklosporin egyidejű alkalmazása esetén. A Nustendi-vel és ciklosporinnal kezelt betegeknél ellenőrizni kell a ciklosporin-koncentrációt (lásd 4.5 pont).

Antikoagulánsok

Amennyiben a Nustendi-t warfarinnal, más kumarin antikoagulánsokkal, illetve fluindionnal együtt alkalmazzák, az INR-t (Nemzetközi Normalizált Arányt) megfelelő módon ellenőrizni kell (lásd 4.5 pont).

Fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy a fogamzásgátló módszerek elhagyása előtt fel kell függeszteni a Nustendi alkalmazását, ha gyermeket szeretnének.

Segédanyagok

A Nustendi laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 180 mg/10 mg-os filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Nustendi-vel specifikus farmakokinetikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A Nustendi alkalmazásakor a bempedoinsavval, illetve az ezetimibbel végzett vizsgálatokban azonosított gyógyszerkölsönhatások léphetnek fel.

Egyéb gyógyszerek hatása a Nustendi egyes komponenseire

Fibrátok

Az egyidejűleg alkalmazott fenofibrát vagy gemfibrozil mérsékelten (körülbelül 1,5-szeresére, illetve 1,7-szeresére) növelte a teljes ezetimib koncentrációt. A fenofibrát növelheti a koleszterin kiválasztását az epébe, ami cholelithiasist eredményezhet. Egy kutyáknál végzett preklinikai vizsgálatban az ezetimib növelte a koleszterin mennyiségét az epehólyagban található epében (lásd 5.3 pont). A Nustendi terápiás alkalmazásához társuló lithogén kockázat nem zárható ki.

Amennyiben cholelithiasis gyanúja merül fel Nustendi-vel és fenofibráttal kezelt betegeknél, az epehólyag kivizsgálása javasolt, és mérlegelni kell egy másik lipidszint-csökkentő kezelés alkalmazását (lásd 4.4 pont).

Ciklosporin

Egy vizsgálatban, amelybe nyolc veseátültetésen átesett beteget vontak be, akiknél a kreatinin-clearance > 50 ml/perc volt, és akik stabil dózisú ciklosporint kaptak, egy egyszeri 10 mg-os ezetimib-adag 3,4-szeresére (tartomány: 2,3-7,9-szeresére) növelte a teljes ezetimibre vonatkozó, átlagos plazmakoncentráció-idő görbe alatti területet (AUC) az egészséges kontroll populációhoz képest, akik csak ezetimibet kaptak egy másik vizsgálatban (n=17). Egy további vizsgálatban egy veseátültetésen átesett, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegnél, aki ciklosporint és több másik gyógyszert is kapott, a teljes ezetimib-expozíció 12-szer nagyobb volt, mint a csak ezetimibbel kezelt egyidejű kontrollcsoport tagjainál. Egy kétszakaszos, keresztzett elrendezésű, 12 egészséges személy részvételével végzett vizsgálatban 20 mg ezetimib 8 napon keresztül, a 7. napon ciklosporin 100 mg-os egyszeri dóziséval együtt történt alkalmazása átlagosan 15%-kal növelte a ciklosporin

AUC-értékét (tartomány: 10%-os csökkenés – 51%-os növekedés) az önmagában alkalmazott, egyszeri 100 mg-os ciklosporin dózishoz képest. Veseátültetésen átesett betegeknel az egyidejűleg alkalmazott ezetimib ciklosporin-expozícióra gyakorolt hatása tekintetében kontrollos vizsgálatot nem végeztek. Körültekintően kell eljárni a Nustendi-kezelés elkezdésekor ciklosporin alkalmazása során. A Nustendi-vel és ciklosporinnal kezelt betegeknel ellenőrizni kell a ciklosporin koncentrációját (lásd 4.4 pont).

Kolesztiramin

A kolesztiramin egyidejű alkalmazása körülbelül 55%-kal csökkentette a teljes ezetimib (ezetimib és ezetimib-glükuronid) átlagos AUC-értékét. A kolesztiramin Nustendi-vel történő kiegészítése által az alacsony denzitású lipoprotein koleszterin (LDL-C) szintjében elért, fokozatos csökkenést mérsékelheti ez a gyógyszerkölsönhatás (lásd 4.2 pont).

Transzporter-mediált gyógyszerkölsönhatások

Az *in vitro* gyógyszerinterakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy a bempedoinsav, valamint aktív metabolitja és glükuronid formája nem szubsztrátjai a gyakran vizsgált gyógyszertranszportereknek, a bempedoinsav-glükuronid kivételével, amely egy OAT3-szubsztrát.

Probenecid

A glükuronidkonjugációt gátló probenecidet vizsgálták annak érdekében, hogy értékeljék ezen inhibitorok lehetséges hatását a bempedoinsav farmakokinetikájára. 180 mg bempedoinsav dinamikus egyensúlyi állapotú probenecid melletti alkalmazása 1,7-szeresére emelte a bempedoinsav AUC-értékét és 1,9-szeresére a bempedoinsav aktív metabolitjának (ESP15228) AUC-értékét. Ezek a növekedések klinikailag nem jelentősek és nem befolyásolják az adagolási ajánlásokat.

A Nustendi egyes komponenseinek hatásai az egyéb gyógyszerekre

Sztatinok

A 180 mg bempedoinsav, valamint 40 mg szimvasztatin, 80 mg atorvasztatin, 80 mg pravasztatin és 40 mg rozuvasztatin közötti farmakokinetikai kölsönhatásokat klinikai vizsgálatokban értékelték. Egyszeri 40 mg szimvasztatin alkalmazása dinamikus egyensúlyi állapotú, 180 mg bempedoinsavval 2-szeresére növelte a szimvasztatinsav expozícióját. Az (egyszeri dózisban alkalmazott) atorvasztatin, pravasztatin és rozuvasztatin és/vagy azok fő metabolitjainak AUC-értéke 1,4-1,5-szeresére emelkedett 180 mg bempedoinsavval együtt alkalmazva. Nagyobb mértékű növekedéseket figyeltek meg, ha ezeket a sztatinokat szupraterápiás, 240 mg-os dózisú bempedoinsavval együtt adták (lásd 4.4 pont).

Nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns farmakokinetikai interakciókat, amikor ezetimibet alkalmaztak együtt atorvasztatinnal, szimvasztatinnal, pravasztatinnal, lovasztatinnal, fluvasztatinnal vagy rozuvasztatinnal.

Transzporter-mediált gyógyszerkölsönhatások

A bempedoinsav és glükuronidja klinikailag releváns koncentrációban gyengén gátolja az OATP1B1-et és az OATP1B3-at. A Nustendi együttes alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek az OATP1B1 vagy az OATP1B3 szubsztrátjai (vagyis bozentán, fimazartán, aszunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voxilaprevir és sztatinok, például atorvasztatin, pravasztatin, fluvasztatin, pitavasztatin, rozuvasztatin és szimvasztatin [lásd 4.4 pont]), ezen gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti.

A bempedoinsav *in vitro* gátolja az OAT2-t, és ez a mechanizmus állhat a szérum kreatinin- és húgysavszint kismértékű emelkedésének hátterében (lásd 4.8 pont). Az OAT2 bempedoinsav általi gátlása továbbá potenciálisan növelheti azon gyógyszerek plazmakoncentrációját, amelyek az OAT2 szubsztrátjai. Klinikailag releváns koncentrációban a bempedoinsav gyenge inhibitora lehet az OAT3-nak.

Antikoagulánsok

Egy 12 egészséges férfi részvételével végzett vizsgálatban az ezetimib (napi egyszer 10 mg) egyidejű alkalmazása nem fejtett ki szignifikáns hatást a warfarin biohasznosulására és a prothrombin időre. Ugyanakkor a forgalomba hozatal utáni jelentésekben emelkedett INR-ről számoltak be olyan betegeknél, akiket a warfarin vagy fluindion mellett ezetimibbel is kezeltek.

Amennyiben a Nustendi-t warfarinnal, más kumarin antikoagulánsokkal, illetve fluindionnal együtt alkalmazzák, az INR-t megfelelő módon ellenőrizni kell (lásd 4.4 pont).

Egyéb vizsgált gyógyszerkölcshatások

A bempedoinsav nincs hatással az noretindron/etinil-ösztadiol orális fogamzásgátló farmakokinetikájára. Klinikai interakciós vizsgálatokban az ezetimib nem befolyásolta az etinil-ösztadiol és levonorgesztrell orális fogamzásgátlók farmakokinetikáját. A bempedoinsav nincs hatással a metformin farmakokinetikájára és farmakodinámiájára.

A klinikai interakciós vizsgálatokban az ezetimib nem fejtett ki hatást a dapszon, dextrometorfán, digoxin, glipizid, tolbutamid, illetve midazolám farmakokinetikájára az egyidejű alkalmazás során.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Nustendi ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

A Nustendi terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A bempedoinsavval végzett állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Mivel a bempedoinsav csökkenti a koleszterinszintézist és valószínűleg más koleszterinszármazékok szintézisét is, amelyekre a normális magzati fejlődéshez szükség van, a Nustendi magzati károsodást eredményezhet, ha a terhesség alatt alkalmazzák. A fogamzás előtt, illetve amint a terhességet felismerik, fel kell függeszteni a Nustendi alkalmazását (lásd 4.3 pont).

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a bempedoinsav, az ezetimib, illetve azok metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A súlyos mellékhatások lehetősége miatt a Nustendi-vel kezelt nők nem szoptathatják a gyermeküket. A Nustendi alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A Nustendi humán termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok. Az állatkísérletek alapján a Nustendi alkalmazásakor a reprodukcióra vagy a termékenységre kifejtett hatás nem várható (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Nustendi kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Gépjárművezetés, illetve gépek kezelése során figyelembe kell venni, hogy a bempedoinsav és az ezetimib alkalmazásával kapcsolatosan szédülésről számoltak be (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a hyperuricaemia (4,7%) és az obstipatio (4,7%).

A bempedoinsavval végzett, összesített, placebokontrollos klinikai vizsgálatokban placebóval összehasonlítva több, bempedoinsavval kezelt beteg függesztette fel a kezelést izomspasmus (0,7%, illetve 0,3%), hasmenés (0,5%, illetve < 0,1%), végtagfájdalom (0,4%, illetve 0%), valamint hányinger (0,3%, illetve 0,2%) miatt, bár a különbségek a bempedoinsav és a placebo között nem voltak szignifikánsak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Nustendi alkalmazásával kapcsolatosan jelentett mellékhatásokat az 1. táblázat szervrendszerek és gyakoriság szerint sorolja fel. A táblázat a bempedoinsavval, illetve az ezetimibbel kapcsolatban jelentett, további mellékhatásokat is tartalmazza annak érdekében, hogy átfogóbb mellékhatásprofil nyújtsa a Nustendi-ről.

A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat. Mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatások	Gyakorisági kategória
Mellékhatások a Nustendi-vel kapcsolatban		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia Csökkent haemoglobinszint	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hyperuricaemia ^a	Gyakori
	Csökkent étvágy	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Fejfájás	Gyakori
Érbetegségek és tünetek	Hypertensio	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Obstipatio Hasmenés Hasi fájdalom Hányinger Szájszárazság Flatulentia Gastritis	Gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett májfunkciós értékek ^b	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájdalom Izomspasmus Myalgia Végtagfájdalom Arthralgia	Gyakori

Szervrendszer	Mellékhatások	Gyakorisági kategória
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Emelkedett kreatininszint a vérben	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság Asthenia	Gyakori
További mellékhatások a bempedoinsavval kapcsolatban		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Köszvény	Gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz szint	Gyakori
	Emelkedett alanin-aminotranszferáz szint	Nem gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Emelkedett karbamidszint a vérben Csökkent glomerularis filtrációs ráta	Nem gyakori
További mellékhatások az ezetimibbel kapcsolatban		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopaenia	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység, többek között bőrkiütés, urticaria, anaphylaxia és angiooedema	Nem ismert
Pszichiátriai kórképek	Depresszió	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Paraesthesia ^c	Nem ismert
Érbetegségek és tünetek	Hóhullám	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoea	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Dyspepsia Gastrooesophagealis reflux betegség	Nem gyakori
	Pancreatitis	Nem ismert
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz szint Emelkedett alanin-aminotranszferáz szint Emelkedett gamma-glutamiltranszferáz szint	Nem gyakori
	Hepatitis Cholelithiasis Cholecystitis	Nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus ^c	Nem gyakori
	Erythema multiforme	Nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Emelkedett CPK szint a vérben	Gyakori
	Nyaki fájdalom Izomgyengeség ^c	Nem gyakori
	Myopathia/rhabdomyolysis	Nem ismert

Szervrendszer	Mellékhatások	Gyakorisági kategória
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Mellkasi fájdalom Fájdalom Perifériás oedema ^c	Nem gyakori

- A hyperuricaemia magában foglalja a hyperuricaemiát és az emelkedett húgysavszintet.
- Az emelkedett májfunkciós paraméterek magukban foglalják az emelkedett májfunkciós paramétereket és a kóros májfunkciós paramétereket.
- A sztatinnal együtt alkalmazott ezetimib kapcsán jelentkező mellékhatás.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Emelkedett szérum húgysavszint

A Nustendi vélhetően a renalis tubularis OAT2 bempedoinsav általi gátlása révén növeli a szérum húgysavszintet (lásd 4.5 pont). A Nustendi-vel kezelt betegeknél a 12. héten a kiindulási állapothoz képest átlagosan 0,6 mg/dl (35,7 mikromol/l) húgysavszint-növekedést figyeltek meg. A szérum húgysavszint emelkedése általában a kezelés első 4 hete alatt jelentkezett, és a kezelés felfüggesztése után visszatért a kiindulási értékre. A Nustendi-vel kapcsolatosan nem számoltak be köszvényről. A bempedoinsav összesített, placebokontrollos vizsgálataiban a bempedoinsavval kezelt betegek 1,4%-ánál és a placebóval kezelt betegek 0,4%-ánál számoltak be köszvényről. Mindkét terápiás csoportban a köszvényről beszámoló betegeknél nagyobb volt a valószínűsége, hogy az anamnézisben köszvény és/vagy a normál tartomány felső határát meghaladó kiindulási húgysavszint szerepelt (lásd 4.4 pont).

A szérum kreatinin és vér karbamid-nitrogén szintjére gyakorolt hatások

A Nustendi növeli a szérum kreatinin- és karbamid- (BUN) szintet. A Nustendi-vel kezelt betegeknél a 12. héten a kiindulási állapothoz képest átlagosan 0,02 mg/dl (1,8 mikromol/l) szérum kreatininszint-növekedést, és átlagosan 1,7 mg/dl (0,61 mmol/l) karbamidszint-növekedést figyeltek meg. A szérum kreatinin- és karbamidszint emelkedése általában a kezelés első 4 hete alatt jelentkezett, stabil maradt, és a kezelés felfüggesztése után visszatért a kiindulási értékre.

A szérum kreatininszint megfigyelt emelkedése a kreatinin OAT2-függő renalis tubularis szekréciójának bempedoinsav általi gátlásával állhat összefüggésben (lásd 4.5 pont), ami egy gyógyszer-endogén szubsztrát interakciót jelent, és úgy tűnik, hogy nem jelez vesefunkció-romlást. Ezt a hatást figyelembe kell venni, amikor a becsült kreatinin-clearance változását értékelik Nustendi-vel kezelt betegek esetében, különösen olyan betegségben szenvedő, illetve olyan gyógyszerekkel kezelt betegeknél, amelyek a becsült kreatinin-clearance monitorozását igénylik.

Emelkedett májenzimszintek

A Nustendi-vel kezelt betegek 2,4%-ánál számoltak be a májenzimszinteknek (ASAT és/vagy ALAT) a normál tartomány felső határának 3-szorosát elérő vagy meghaladó emelkedéséről, míg a placebóval kezelt betegek közül egynél sem fordult ez elő. A bempedoinsavval végzett, négy kontrollos klinikai vizsgálatban a májenzimszintek emelkedésének (\geq normál tartomány felső határának 3-szorosa) incidenciája 0,7% volt a bempedoinsavval és 0,3% a placebóval kezelt betegeknél. A sztatinnal egyidejűleg megkezdett ezetimibbel végzett kontrollos klinikai kombinációs vizsgálatokban a májenzimszintek következményes emelkedése (\geq normál tartomány felső határának 3-szorosa) az ezetimibbel és sztatinnal kezelt betegeknél 1,3%, az önmagában sztatinnal kezelt betegeknél pedig 0,4% volt. A bempedoinsav, illetve az ezetimib kapcsán kialakult transzaminázszint-emelkedések nem társultak a hepaticus dysfunctio egyéb jeleivel (lásd 4.4 pont).

Csökkenett hemoglobinszint

A bempedoinsavval végzett összesített, placebokontrollos vizsgálatokban a kiindulási állapothoz képest a hemoglobinszint 20 g/l-t elérő vagy meghaladó mértékű, valamint a normál tartomány alsó határa alatti értékre történő csökkenését a bempedoinsavval kezelt betegek 4,6%-ánál és a placebóval kezelt betegek 1,9%-ánál figyelték meg. A hemoglobinszint 50 g/l-t meghaladó és a normál tartomány alsó határa alatti értékre történő csökkenését hasonló arányban figyelték meg a bempedoinsav- és placebo csoportokban (0,2%, illetve 0,2%). A hemoglobinszint csökkenése általában a kezelés első

4 hete alatt jelentkezett, és a kezelés felfüggesztése után visszatért a kiindulási értékre. Az olyan betegek közül, akiknek a kiindulási hemoglobinszintje normális volt, a bempedoinsav-csoportból 1,4%-nál, a placebocsoportból pedig 0,4%-nál csökkent a hemoglobinszint a normál tartomány alsó határa alatti értékre a kezelés alatt. A bempedoinsavval kezelt betegek 2,5%-ánál és a placebóval kezelt betegek 1,6%-ánál számoltak be anaemiáról.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén a beteget tüneti kezelésben kell részesíteni, és ha szükséges, támogató kezelést kell alkalmazni.

Bempedoinsav

Klinikai vizsgálatokban akár 240 mg/nap dózisokat (az engedélyezett, javasolt dózis 1,3-szerese) alkalmaztak anélkül, hogy dóziskorlátozó toxicitást igazoltak volna. Állatkísérletekben a naponta egyszer 180 mg bempedoinsavval kezelt betegeknél tapasztaltnál akár 14-szer magasabb expozíció mellett nem figyeltek meg mellékhatásokat.

Ezetimib

Klinikai vizsgálatokban az ezetimib 15 egészséges személynél 50 mg/nap adagban legfeljebb 14 napig, illetve 18, primer hypercholesterinaemiában szenvedő betegnél 40 mg/nap adagban legfeljebb 56 napig történt alkalmazása nem eredményezte a nemkívánatos események gyakoriságának növekedését. Állatoknál nem figyeltek meg toxicitást patkányoknak 5000 mg/ttkg, illetve kutyáknak 3000 mg/ttkg egyszeri orális ezetimib-dózis beadását követően.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Lipidszintet módosító szerek más gyógyszerekkel kombinációban, ATC kód: C10BA10

Hatásmechanizmus

A Nustendi bempedoinsavat és ezetimibet tartalmaz. Ezek az LDL-C szintet csökkentő vegyületek, amelyeknek a hatásmechanizmusa kiegészíti egymást. A Nustendi a májban a koleszterinszintézis, valamint a bélben a koleszterinfelszívódás kettős gátlása révén csökkenti a megnövekedett LDL-C szintet.

Bempedoinsav

A bempedoinsav egy adenosin-trifoszfát-citrát-liáz- (ACL) inhibitor, amely azáltal csökkenti az LDL-C szintet, hogy gátolja a májban a koleszterinszintézist. Az ACL a koleszterin bioszintézis folyamatában megelőzi a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA)-reduktáz enzimet. A bempedoinsav hatásához szükség van a koenzim A (CoA) nagyon hosszú láncú acil-CoA-szintetáz-1 (ACSVL1) általi aktiválására ETC-1002-CoA enzimmé. Az ACSVL1 elsődlegesen a májban expresszálódik, nem pedig a vázizomzatban. Az ACL-nek az ETC-1002-CoA általi gátlása csökkenti a májban a koleszterinszintézist, és csökkenti az LDL-C szintet a vérben az alacsony denzitású lipoprotein receptorok up-regulációja révén. Emellett az ACL-nek az ETC-1002-CoA általi gátlása a májban a zsírsav bioszintézis egyidejű gátlásához is vezet.

Ezetimib

Az ezetimib azáltal csökkenti a vér koleszterinszintjét, hogy gátolja a koleszterin felszívódását a vékonybélből. Az ezetimib molekuláris célpontja a Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) elnevezésű szterol transzporter, amely a koleszterin és a fitoszterolok bélből történő felszívódásában vesz részt. Az ezetimib a vékonybél kefeszegélyében helyezkedik el, és gátolja a koleszterin felszívódását, ezáltal csökken az intestinalis koleszterin szállítása a májba.

Farmakodinámiás hatások

A bempedoinsav és az ezetimib önmagában és egyéb lipidszint-módosító gyógyszerekkel kombinációban alkalmazva csökkenti az LDL-C-szintet, a nem nagy denzitású lipoprotein koleszterin- (non-HDL-C) szintet, az apolipoprotein B- (apo B) szintet és az összkoleszterinszintet (TC) a hypercholesterinaemiában vagy kevert dyslipidaemiában szenvedő betegeknél.

Mivel diabeteses betegeknél magasabb az atheroscleroticus cardiovascularis betegségek kockázata, a bempedoinsavval végzett klinikai vizsgálatokba diabetes mellitusban szenvedő betegeket is bevontak. A diabeteses betegek alcsoportjában alacsonyabb HbA1c-szintet figyeltek meg, mint placebo esetén (átlagosan 0,2%). A nem diabeteses betegeknél nem figyeltek meg különbséget a HbA1c-szintben a bempedoinsavval és a placebóval kezelt betegek között, és nem volt eltérés a hypoglycaemia gyakoriságában.

Cardialis elektrofiziológia

A bempedoinsav vonatkozásában egy QT vizsgálatot végeztek. A bempedoinsav 240 mg-os dózisban (a jóváhagyott javasolt dózis 1,3-szerese) nem nyújtotta meg a QT-intervallumot klinikailag releváns mértékben.

Az ezetimib, illetve a Nustendi-ben található kombináció QT-intervallumra kifejtett hatását nem értékelték.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A 10 mg-os dózisu ezetimib igazoltan csökkenti a cardiovascularis események gyakoriságát. A bempedoinsav cardiovascularis morbiditásra és mortalitásra kifejtett hatását nem határozták meg.

A Nustendi hatásosságát egy érzékenységi elemzésben vizsgálták 301 beteg bevonásával, akik az 1002-053 számú vizsgálatban kaptak kezelést. Ebben az elemzésben 3 helyszínről (81 beteg) minden adatot kizártak a beteg compliance szisztematikus hiánya miatt mind a négy kezelés esetében. A vizsgálat 4 karos, multicentrikus, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, 12 hetes vizsgálat volt magas cardiovascularis kockázatú, hyperlipidaemiás betegek bevonásával. A betegeket 2:2:2:1 arányban randomizálták, és *per os* Nustendi-t (napi 180 mg/10 mg-os hatásereőség) (n=86), napi 180 mg bempedoinsavat (n=88), napi 10 mg ezetimibet (n=86) vagy napi egyszeri placebót (n=41) kaptak a maximálisan tolerált sztatin-terápia kiegészítéseként. A maximálisan tolerált sztatin-terápia jelenthette a napi adagolástól eltérő sztatin alkalmazást vagy a sztatinok hiányát is. Rétegzést végeztek a betegek cardiovascularis kockázata és a kiindulási sztatin intenzitás alapján. A napi 40 mg-os vagy azt meghaladó szimvasztatin dózissal kezelt betegeket kizárták a vizsgálatból.

A demográfiai adatok és a betegség kiindulási jellemzőinek megoszlása kiegyensúlyozott volt a kezelési karok között. Összességében a vizsgálat kezdetén az átlagos életkor 64 év volt (tartomány: 30-87 év), a betegek 50%-a legalább 65 éves volt, 50% nő, 81% fehér bőrű, 17% fekete bőrű, 1% ázsiai és 1% egyéb származású. A randomizáció időpontjában a Nustendi-vel kezelt betegek 61%-a, a bempedoinsavval kezelték 69%-a, az ezetimibbel kezelték 63%-a, valamint a placebóval kezelt betegek 66%-a részesült sztatin kezelésben; a Nustendi-vel kezelt betegek 36%-a, a bempedoinsavval kezelték 35%-a, az ezetimibbel kezelték 29%-a, valamint a placebóval kezelt betegek 41%-a kapott nagy intenzitású sztatin-terápiát. Az átlagos kiindulási LDL-C szint 149,7 mg/dl (3,9 mmol/l) volt. A legtöbb beteg (94%) befejezte a vizsgálatot.

Placebóval összehasonlítva a Nustendi szignifikánsan csökkentette az LDL-C-szintet a kiindulási állapothoz képest a 12. hétig (-38,0%; 95%-os CI: -46,5%, -29,6%; $p < 0,001$). A maximális LDL-C csökkentő hatást már a 4. héten megfigyelték, és a hatásosság a vizsgálat egész időtartama alatt fennmaradt. A Nustendi továbbá szignifikánsan csökkentette a non-HDL-C-, apo B-, és TC-szinteket is (lásd 2. táblázat).

2. táblázat: A Nustendi terápiás hatása a lipid paraméterekre a magas cardiovascularis kockázatú és hyperlipidaemiás betegeknél sztatin alapkezelés mellett (átlagos %-os változás a kiindulási értékhez képest a 12. hétig)

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

apo B=apolipoprotein B; HDL-C=nagy denzitású lipoprotein koleszterin, LDL C=alacsony denzitású lipoprotein koleszterin; LS=legkisebb négyzetek; TC=összkoleszterin.

Sztatin alapkezelés: atorvasztatin, lovasztatin, pitavasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin, szimvasztatin.

A bempedoinsav alkalmazása ezetimib alapkezelés mellett

Az 1002-048 számú vizsgálat egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, 12 hetes vizsgálat volt, amelyben a bempedoinsav hatásosságát tanulmányozták placebóval szemben az LDL-C-szint csökkentésében ezetimib kiegészítéseként olyan, emelkedett LDL-C szintet mutató betegeknél, akiknek a kórelőzményében sztatin intolerancia szerepel, és akik nem tolerálják a legalacsonyabb jóváhagyott kezdő dózisonál nagyobb dózisű sztatint. A vizsgálatban 269 beteget randomizáltak 2:1 arányban, és bempedoinsavval (n=181) vagy placebóval (n=88) kezelték őket napi 10 mg ezetimib kiegészítéseként 12 héten keresztül.

Összességében a vizsgálat kezdetén az átlagos életkor 64 év volt (tartomány: 30-86 év), a betegek 55%-a legalább 65 éves volt, 61% nő, 89% fehér bőrű, 8% fekete bőrű, 2% ázsiai és 1% egyéb származású volt. Az átlagos kiindulási LDL-C-szint 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l) volt. A randomizáció időpontjában a bempedoinsavval kezelte betegek 33%-a, míg a placebóval kezelt betegek 28%-a kapott a legalacsonyabb jóváhagyott dózisonál alacsonyabb vagy azzal megegyező adagban sztatin-kezelést. Az ezetimib alapkezelésben részesülő betegeknél a bempedoinsav alkalmazása a kiindulási értékről szignifikánsan csökkentette az LDL-C-szintet a 12. hétre placebóhoz és ezetimibhez képest ($p < 0,001$). Az ezetimib alapkezelésben részesülő betegeknél a bempedoinsav alkalmazása továbbá szignifikánsan csökkentette a non-HDL-C-, apo B- és TC-értékeket is (lásd 3. táblázat).

3. táblázat: A bempedoinsav terápia hatásai placebóval összehasonlítva a sztatinokat nem toleráló és ezetimib alapkezelésben részesülő betegeknek (átlagos %-os változás a kiindulási értékhez képest a 12. hétre)

	1002-048 számú vizsgálat (n=269)	
	180 mg Bempedoinsav + 10 mg ezetimib alapkezelés n=181	Placebo + 10 mg ezetimib alapkezelés n=88
LDL-C ^a , n	175	82
LS átlag	-23,5	5,0
non-HDL-C ^a , n	175	82
LS átlag	-18,4	5,2
apo B ^a , n	180	86
LS átlag	-14,6	4,7
TC ^a , n	176	82
LS átlag	-15,1	2,9

apo B=apolipoprotein B; HDL-C=nagy denzitású lipoprotein koleszterin; LDL C=alacsony denzitású lipoprotein koleszterin; LS=legkisebb négyzetek; TC=összkoleszterin.

Sztatin alapkezelés: atorvasztatin, szimvasztatin, rozuvasztatin, pravasztatin, lovasztatin

a. A százalékos változást a kiindulási értékhez képest kovariancia analízis (ANCOVA) segítségével elemezték, amelynél a kezelés és a randomizációs rétegek voltak a faktorok, a kiindulási lipid paraméterek pedig a kovariáns.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Nustendi vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az emelkedett koleszterinszint kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Nustendi

A Nustendi tableta biohasznosulása hasonló, mint a különálló tabletták egyidejű alkalmazása esetén. A bempedoinsav és aktív metabolitja (ESP15228) esetén a C_{max} -értékek hasonlóak voltak az egyes készítményeknél, azonban az ezetimib és az ezetimib-glükuronid C_{max} -értékek rendre körülbelül 13%-kal, illetve 22%-kal alacsonyabbak a Nustendi esetén a különálló tabletták egyidejű alkalmazásához képest. Mivel az ezetimib és az ezetimib-glükuronid össz-expozíciójának mértéke hasonló (az AUC alapján), nem valószínű, hogy a 22%-kal alacsonyabb C_{max} klinikailag jelentős lenne.

Klinikailag jelentős farmakokinetikai interakciót nem figyeltek meg az ezetimib és a bempedoinsav egyidejű alkalmazása során. A teljes ezetimib (ezetimib és glükuronid formája) és ezetimib-glükuronid AUC- és C_{max} -értékei körülbelül 1,6-szeresére, illetve 1,8-szeresére növekedtek, amikor dinamikus egyensúlyi állapotú bempedoinsav mellett egyszeri adagban ezetimibet adtak be. Ez a növekedés feltehetően az OATP1B1 bempedoinsav általi gátlásának hatása, ami az ezetimib-glükuronid csökkent hepaticus felvételét, és ezáltal csökkent eliminációját eredményezi. Az ezetimib esetében az AUC és a C_{max} növekedése nem érte el a 20%-ot.

Bempedoinsav

A farmakokinetikai adatok azt jelzik, hogy a bempedoinsav felszívódása során a maximális koncentráció eléréséhez szükséges medián idő 3,5 óra a 180 mg bempedoinsavat tartalmazó Nustendi tabletták alkalmazásakor. A bempedoinsav farmakokinetikai paramétereit átlag [standard deviáció (SD)] formájában adjuk meg, ha másként nem jelöltük. A bempedoinsav prodragnak tekinthető, amelyet az ACSVL1 intracellularisan ETC-1002-CoA-vá aktivál. Hypercholesterinaemiás betegeknek több adag beadását követően a dinamikus egyensúlyi C_{max} 24,8 (6,9) mikrogramm/ml, az AUC pedig 348 (120) mikrogramm·h/ml volt. A bempedoinsav dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikája

általánosságban lineáris a 120 mg és 220 mg közötti tartományban. A javasolt dózis ismételt beadását követően a bempedoinsav farmakokinetikájában nem mutatkozott időfüggő változás, és a bempedoinsav dinamikus egyensúlyi állapotát 7 nap után érték el. A bempedoinsav átlagos akkumulációs aránya körülbelül 2,3-szeres volt.

Ezetimib

Per os alkalmazást követően az ezetimib gyorsan felszívódik, és nagymértékben konjugálódik a farmakológiailag aktív fenol-glükuroniddá (ezetimib-glükuronid). Az átlagos C_{max} az ezetimib-glükuronid esetében 1-2 órán belül, az ezetimib esetén pedig 4-12 órán belül jelentkezik. Az ezetimib abszolút biohasznosulását nem lehet meghatározni, mivel a vegyület injekcióra alkalmas, víz alapú közegekben gyakorlatilag oldhatatlan. Az ezetimib kiterjedt enterohepaticus körforgalomban vesz részt, több ezetimib csúcs is megfigyelhető.

Az étkezés hatása

Egészséges személyeknél a Nustendi magas zsír- és kalóriatartalmú reggeli közben történő beadását követően a bempedoinsav és az ezetimib AUC-értéke hasonló volt az éhomi állapot esetén mérhetővel. Az éhomi állapottal összehasonlítva az étkezést követő állapotban a C_{max} a bempedoinsav esetén 30%-kal, az ezetimib esetén pedig 12%-kal csökkent. Az éhomi állapothoz képest az étkezést követő állapotban az ezetimib-glükuronid AUC-értéke 12%-kal, a C_{max} pedig 42%-kal csökkent. Ez a hatás nem tekinthető klinikailag jelentősnek.

Eloszlás

Bempedoinsav

A bempedoinsav látszólagos eloszlási térfogata (V/F) 18 liter volt. A plazmafehérje-kötődés a bempedoinsav esetén 99,3%, a glükuronidja esetén 98,8%, az aktív metabolitja, az ESP15228 esetén pedig 99,2% volt. A bempedoinsav nem jut be a vörösvértestekbe.

Ezetimib

Az ezetimib 99,7%-ban, az ezetimib-glükuronid pedig 88-92%-ban kötődik humán plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

Bempedoinsav

In vitro metabolikus interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy a bempedoinsav, valamint aktív metabolitja és glükuronid-származéka nem metabolizálódik a citokróm P450 enzimek által, és nem gátolja vagy indukálja azokat.

A bempedoinsav elsődleges eliminációs útvonala az acil-glükuroniddá való metabolizmus. A bempedoinsav továbbá reverzibilisen átalakul aktív metabolittá (ESP15228) a humán májban *in vitro* megfigyelt aldo-keto-reduktáz aktivitás alapján. Ismételt adagolást követően az átlagos plazma AUC metabolit/anyavegyület arány az ESP15228 esetében 18% volt, és az idő elteltével állandó maradt. Mind a bempedoinsav, mind pedig az ESP15228 *in vitro* az UGT2B7 által inaktív glükuronid-konjugátumokká alakul át. A bempedoinsavat, az ESP15228-at és azok konjugált formáját kimutatták a plazmában, ahol a bempedoinsav tette ki az AUC_{0-48h} nagy részét (46%), és glükuronidja volt a második helyen (30%). Az ESP15228 és glükuronidja a plazma AUC_{0-48h} érték 10%-át, illetve 11%-át tette ki.

Hypercholesterinaemiás betegeknél a bempedoinsav egyenértékű aktív metabolitjának (ESP15228) dinamikus egyensúlyi állapotú C_{max} -értéke 3,0 (1,4) mikrogramm/ml, AUC-értéke pedig 54,1 (26,4) mikrogramm-h/ml volt. A szisztémás expozíció és a farmakokinetikai tulajdonságok alapján az ESP15228 valószínűleg csak kismértékben járult hozzá a bempedoinsav teljes klinikai aktivitásához.

Ezetimib

Preklinikai vizsgálatokban kimutatták, hogy az ezetimib nem indukálja a citokróm P450 gyógyszermetabolizáló enzimeket. Nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns farmakokinetikai interakciót az ezetimib és azon gyógyszerek között, amelyek ismertek a citokróm P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 és 3A4, illetve N-acetiltranszferáz révén metabolizálódnak. Az ezetimib elsődlegesen a vékonybélben és a májban metabolizálódik glükuronid konjugáció révén (II. fázisú reakció), majd az epével ürül ki. Az összes vizsgált fajnál minimális oxidatív metabolizmust (I. fázisú reakció) figyeltek meg. Az ezetimib és az ezetimib-glükuronid a plazmában kimutatott, fő gyógyszer-eredetű vegyületek, amelyek a plazma teljes gyógyszer-tartalmának körülbelül 10-20%-át, illetve 80-90%-át adják. Mind az ezetimib, mind pedig az ezetimib-glükuronid lassan ürül ki a plazmából, jelentős enterohepaticus körforgás jeleit mutatva.

Elimináció

Bempedoinsav

A bempedoinsavnak a hypercholesterinaemiás betegekkel végzett, populációs farmakokinetikai elemzésben meghatározott, dinamikus egyensúlyi állapotú clearance-e (CL/F) 12,1 ml/perc volt napi egyszeri adagolást követően; a változatlan bempedoinsav renalis clearance-e kevesebb mint 2%-át jelentette a teljes clearance-nek. A bempedoinsav átlagos (SD) felezési ideje embernél 19 (10) óra volt dinamikus egyensúlyi állapotban.

Egyszeri 240 mg bempedoinsav (a jóváhagyott, javasolt dózis 1,3-szerese) *per os* beadását követően a teljes dózis 62,1%-át (bempedoinsav és metabolitjai) mutatták ki a vizeletben, elsődlegesen a bempedoinsav acil-glükuronid konjugátumaként, és 25,4%-ot detektáltak a székletben. Az alkalmazott dózis kevesebb mint 5%-a választódott ki változatlan bempedoinsav formájában a székletben és a vizeletben együttesen.

Ezetimib

Emberben a ¹⁴C-izotóppal jelzett ezetimib (20 mg) *per os* alkalmazását követően a teljes ezetimib (ezetimib és ezetimib-glükuronid) a plazmában a teljes radioaktivitás körülbelül 93%-át tette ki. A beadott radioaktivitás körülbelül 78%-át mutatták ki a székletben, illetve 11%-át a vizeletben egy 10 napos gyűjtési időszak alatt. 48 óra elteltével a plazmában nem volt kimutatható radioaktivitás. Az ezetimib és az ezetimib-glükuronid felezési ideje hozzávetőleg 22 óra.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Bempedoinsav

A bempedoinsav farmakokinetikáját egy populációs farmakokinetikai elemzésben értékelték, amelyet az összes klinikai vizsgálatból nyert, összesített adatok (n=2261) alapján végeztek, hogy megvizsgálják a vesefunkció hatását a bempedoinsav dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-értékére, továbbá egy egyszeri dózissal végzett farmakokinetikai vizsgálatban különböző vesefunkciójú személyek bevonásával. A normális vesefunkciójú betegekhez képest a bempedoinsav átlagos expozíciója enyhe vesekárosodás esetén 1,4-szeres (90%-os predikciós intervallum [PI]: 1,3, 1,4), közepesen súlyos vesekárosodás esetén pedig 1,9-szeres volt (90%-os PI: 1,7, 2,0) (lásd 4.4 pont).

Korlátozott adatok állnak rendelkezésre súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatosan; egy egyszeri adaggal végzett vizsgálatban a bempedoinsav AUC-értéke 2,4-szeresére növekedett a súlyos vesekárosodásban (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegeknél (n=5) a normális vesefunkciójú betegekhez képest. A Nustendi-vel végzett klinikai vizsgálatokba nem voltak bevégezve végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dializált betegeket (lásd 4.4 pont).

Ezetimib

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (n=8; átlagos CrCl ≤ 30 ml/perc/1,73 m²) egyszeri 10 mg ezetimib beadását követően a teljes ezetimib átlagos AUC-értéke körülbelül 1,5-szeresére

emelkedett az egészségesekhez (n=9) képest. Ezt az eredményt nem tekintették klinikailag jelentősnek. Ebben a vizsgálatban egy további (veseátültetésen átesett és számos gyógyszerrel, köztük ciklosporinnal kezelt) betegnél a teljes ezetimib-expozíció 12-szeresére emelkedett.

Májkárosodás

Az ezetimib fokozott expozíciója által okozott, ismeretlen hatások miatt nem javasolt a Nustendi alkalmazása közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Bempedoinsav

A bempedoinsav és metabolitjának (ESP15228) farmakokinetikáját normál májfunkciójú, illetve enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh A vagy B) szenvedő betegeknél tanulmányozták egyszeri dózis beadását követően (n=8/csoport). A normál májfunkciójú betegekhez képest a bempedoinsav átlagos C_{max} - és AUC-értéke enyhe májkárosodás esetén rendre 11%-kal, illetve 22%-kal, közepesen súlyos májkárosodás esetén pedig rendre 14%-kal, illetve 16%-kal csökkent. Ez várhatóan nem eredményez alacsonyabb hatásosságot. A bempedoinsavat nem vizsgálták súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C) szenvedő betegeknél.

Ezetimib

Egyszeri 10 mg ezetimib beadását követően a teljes ezetimib átlagos AUC-értéke körülbelül 1,7-szeresére növekedett enyhe májkárosodásban (Child-Pugh A) szenvedő betegeknél az egészségesekhez képest. Egy 14 napos, több dózissal végzett vizsgálatban (napi 10 mg) közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő betegek bevonásával a teljes ezetimib AUC-értéke körülbelül 4-szeres volt az 1. és a 14. napon egészségesekhez képest.

Egyéb különleges betegcsoportok

Bempedoinsav

A placebokontrollos vizsgálatokban a 3621, bempedoinsavval kezelt beteg közül 2098 (58%) volt 65 évesnél idősebb. Ezen betegek és a fiatalabb betegek között nem figyeltek meg alapvető eltéréseket a biztonságosság és a hatásosság tekintetében.

A bempedoinsav farmakokinetikáját nem befolyásolta az életkor, a nem vagy a rassz. A testtömeg statisztikailag szignifikáns kovariáns volt. A testtömeg legalacsonyabb kvartilisébe tartozó betegeknél (< 73 kg) körülbelül 30%-kal nagyobb expozíciót eredményezett. Az expozíció növekedése nem volt klinikailag szignifikáns, és a testtömeg alapján történő dózismódosítás nem javasolt.

Ezetimib

Idősek

Egy több dózissal végzett vizsgálatban, amelyben napi egyszer 10 mg ezetimibet alkalmaztak 10 napig, a teljes ezetimib plazmakoncentráció körülbelül 2-szer magasabb volt az idősebb (65 éves vagy annál idősebb) egészséges embereknél, mint a fiatalabbaknál. Az LDL-C csökkenés és a biztonságossági profil hasonló volt az ezetimibbel kezelt idősebbek és fiatalabbak között.

Nem

A teljes ezetimib plazmakoncentráció kissé (körülbelül 20%-kal) magasabb volt nőknél, mint férfiaknál. Az LDL-C csökkenés és a biztonságossági profil hasonló volt az ezetimibbel kezelt férfiak és nők között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nustendi

Patkányoknál a bempedoinsav egyidejű alkalmazása ezetimibbel a humán klinikai expozíció több mint 50-szeresének megfelelő teljes szisztémás expozíciót eredményező adagokban nem változtatta meg a bempedoinsav, illetve az ezetimib toxikológiai profilját. Az ezetimibbel kombinációban alkalmazott bempedoinsav nem változtatta meg a bempedoinsav vagy az ezetimib embryofoetalis fejlődési profilját.

Bempedoinsav

A standard genotoxicitási vizsgálatosorozatban nem azonosítottak mutagén vagy klasztogén hatást a bempedoinsav esetében. A rágsálókkal végzett, teljes élettartamú karcinogénitási vizsgálatokban a bempedoinsav növelte a hepatocellularis, illetve pajzsmirigy follicularis daganatok incidenciáját hím patkányoknál, valamint a hepatocellularis tumorokét hím egereknél. Mivel ezeket a daganatokat gyakran észlelik a rágsálókkal végzett, teljes élettartamú biológiai tesztekben és a tumorigenezis mechanizmusa a rágsáló specifikus PPAR-alfa aktiválásával kapcsolatos, úgy vélték, hogy ezek a daganatok nem jelentenek humán kockázatot.

A legalább napi 30 mg/ttkg, illetve a 180 mg-os adag mellett létrejövő humán expozíció 4-szeresét jelentő adagnál kizárólag patkányoknál megfigyeltek megnövekedett májtömeget és hepatocellularis hypertrophiát, amelyek részben reverzibilisek voltak 1 hónapos gyógyulási időszak után. Ezen hepaticus hatásokra utaló reverzibilis, nem kóros laborparaméter-változásokat, a vörösvértestszám és koagulációs paraméterek csökkenését, valamint a karbamid- és kreatininszint növekedését figyelték meg mindkét fajnál a tolerált dózisoknál. A nemkívánatos reakciók tekintetében a megfigyelhető káros hatást nem okozó szint (NOAEL) a hosszú távú vizsgálatokban patkányoknál 10 mg/ttkg/nap, majmoknál pedig 60 mg/ttkg/nap volt, amihez patkányoknál a 180 mg-os adaggal elért humán expozíció alatti, míg majmoknál a 15-szörösének megfelelő expozíciók társultak.

A bempedoinsav nem volt teratogén vagy toxikus az embriókra vagy a magzatokra vemhes nyulaknál legfeljebb 80 mg/ttkg/nap adagnál, illetve a 180 mg-os adag mellett létrejövő humán szisztémás expozíció 12-szeresénél. Az organogenezis során 10, 30 és 60 mg/ttkg/nap bempedoinsavval kezelt vemhes patkányoknál csökkent az életképes magzatok száma, és csökkent a magzati testtömeg napi 30 mg/ttkg, vagy azt meghaladó adagnál, illetve a 180 mg-os adag mellett létrejövő humán szisztémás expozíció 4-szerese esetén. A magzati skeletális eltérések (görbe scapula és bordák) megnövekedett incidenciáját figyelték meg minden dózisonál, a 180 mg-os adag mellett létrejövő humán szisztémás expozíció alatti expozícióknál. Egy pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban vemhes patkányoknál, amelyeket 5, 10, 20 és 30 mg/ttkg/nap bempedoinsavval kezelték a vemhesség és a laktáció időszaka alatt, nemkívánatos anyai hatások jelentkeztek napi 20 mg/ttkg, vagy azt meghaladó adagnál, és csökkent az élő kölykök száma és túlélése, a kölykök gyarapodása, tanulása és memóriája napi 10 mg/ttkg, vagy azt meghaladó adagnál, napi 10 mg/ttkg anyai expozíció esetén, amely kevesebb mint a 180 mg-os adag mellett létrejövő humán expozíció.

A bempedoinsav alkalmazása a párosodás előtt kezdve a vemhesség 7. napjáig hím és nőstény patkányoknál megváltoztatta az ivarzási ciklust, csökkentette a corpora lutea és a beágyazódások számát napi 30 mg/ttkg vagy azt meghaladó dózisonál, és nem fejtett ki hatást a hím vagy nőstény termékenységére, illetve a sperma paraméterekre 60 mg/ttkg/nap dózisonál (a 180 mg-os adag mellett létrejövő humán szisztémás expozíció 4-, illetve 9-szerese).

Ezetimib

Az ezetimib krónikus toxicitásával kapcsolatos állatkísérletek nem azonosítottak célszervet a toxikus hatások tekintetében. A négy héten keresztül ezetimibbel (legalább napi 0,03 mg/ttkg) kezelt kutyáknál 2,5-3,5-szeresére növelte az epehólyagban található epe koleszterinkoncentrációját. Ugyanakkor egy egyéves vizsgálatban, amelyben kutyáknak legfeljebb 300 mg/ttkg/nap adagot adtak,

nem figyelték meg a cholelithiasis vagy más hepatobiliaris hatások incidenciájának növekedését. Emberi vonatkozásban ezen adatok jelentősége ismeretlen. Az ezetimib terápiás alkalmazásához társuló litogén kockázat nem zárható ki.

Az ezetimib és sztatinok egyidejű alkalmazásával végzett vizsgálatokban a megfigyelt toxikus hatások alapvetően a sztatinokhoz jellemzően társuló hatások voltak. Egyes toxikus hatások erőteljesebbek voltak, mint a sztatinokkal magukban végzett kezelés során megfigyeltek. Ez az egyidejű kezelés során jelentkező, farmakokinetikai és farmakodinámiás kölcsönhatásoknak tulajdonítható. Patkányoknál myopathia csupán a humán terápiás dózis többszörösének megfelelő expozíció után jelentkezett (a sztatinok AUC-értékének körülbelül 20-szorosa, illetve az aktív metabolitok AUC-értékének 500-2000-szerese).

In vivo és *in vitro* tesztek sorozatában az ezetimib önmagában vagy sztatinokkal egyidejűleg alkalmazva nem mutatott genotoxikus hatást. Hosszú távú karcinogenitási vizsgálatok az ezetimib vonatkozásában negatív eredményt adtak.

Az ezetimib nem volt hatással a hím vagy nőstény patkányok termékenységre, nem mutatkozott teratogénnek patkányoknál vagy nyulaknál, illetve nem befolyásolta a prenatalis vagy postnatalis fejlődést. Többszöri, 1000 mg/ttkg/nap adaggal kezelt vemhes patkányoknál és nyulaknál az ezetimib átjutott a placentán. Az ezetimib és sztatinok egyidejű alkalmazása patkányoknál nem volt teratogén. Vemhes nyulaknál kis számú skeletális deformitást (fúzionált thoracalis és caudalis csigolyák, kevesebb caudalis csigolya) figyeltek meg. Az ezetimib és a lovasztatin egyidejű alkalmazása magzati elhalást eredményezett.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

laktóz-monohidrát
mikrokristályos cellulóz (E460)
karboximetil-keményítő-nátrium (A típus)
hidroxipropilcellulóz (E463)
magnézium-sztearát (E470b)
vízmentes, koloid szilícium-dioxid (E551)
nátrium-lauril-szulfát (E487)
povidon (K30) (E1201)

Filmbevonat

részben hidrolizált poli(vinil-alkohol) (E1203)
talkum (E553b)
titán-dioxid (E171)
indigókármin alumíniumlakk (E132)
glicerín-monokaprilokaprát
nátrium-lauril-szulfát (E487)
brillantkék FCF alumíniumlakk (E133)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

36 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Poli(vinil-klorid) (PVC)/PCTFE/alumínium buboréksomagolás.
Kiszerelés: 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 vagy 100 filmtabletta.
Adagonként perforált poli(vinil-klorid) (PVC)/PCTFE/alumínium buboréksomagolásban.
Kiszerelés: 10 × 1, 50 × 1 vagy 100 × 1 filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1424/001 - 011

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. március 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nustendi 180 mg/10 mg filmtabletta
bempedoinsav / ezetimib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

180 mg bempedoinsavat és 10 mg ezetimibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
10 filmtabletta
14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
84 filmtabletta
90 filmtabletta
98 filmtabletta
100 filmtabletta
10 x 1 filmtabletta
50 x 1 filmtabletta
100 x 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München,
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Nustendi 180 mg/10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Nustendi 180 mg/10 mg filmtabletta
bempedoinsav / ezetimib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Daiichi-Sankyo (logó)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Nustendi 180 mg/10 mg filmtabletta bempedoinsav / ezetimib



Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Nustendi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Nustendi szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Nustendi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Nustendi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Nustendi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Nustendi és hogyan fejt ki hatását?

A Nustendi egy olyan gyógyszer, amely csökkenti a zsírok egyik típusának, a „rossz” koleszterinnek (úgynevezett „LDL-koleszterin”) a szintjét a vérben.

A Nustendi két hatóanyagot tartalmaz, amelyek kétféle módon csökkentik az Ön koleszterinszintjét:

- a bempedoinsav csökkenti a koleszterin termelését a májban, és növeli az LDL-koleszterin eltávolítását a vérből;
- az ezetimib a bélben fejt ki hatását, csökkenti az ételből felszívódó koleszterin mennyiségét.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Nustendi?

A Nustendi-t primer hiperkoleszterinémiában vagy kevert diszlipidémiában szenvedő felnőtteknél alkalmazzák. Ezek olyan betegségek, amelyek miatt magas a vér koleszterinszintje. Ezt a gyógyszert koleszterinszint-csökkentő diéta mellett adják.

A Nustendi-t az alábbi esetekben alkalmazzák:

- ha Ön valamilyen sztatint (például szimvasztatint, a magas koleszterinszint kezelésére gyakran alkalmazott gyógyszert) szed ezetimibbel együtt, és ez nem csökkenti az LDL-koleszterinszintjét kellő mértékben;
- ha Ön ezetimibet szed, és ez nem csökkenti az LDL-koleszterinszintjét kellő mértékben;

- a bempedoinsav és ezetimib helyettesítésére, ha Ön ezeket a gyógyszereket külön-külön tablettá formájában szedte.

2. Tudnivalók a Nustendi szedése előtt

Ne szedje a Nustendi-t:

- ha allergiás a bempedoinsavra, az ezetimibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha Ön terhes;
- ha Ön szoptat;
- ha Ön naponta több mint 40 mg szimvasztatint (a koleszterinszint csökkentésére szolgáló másik gyógyszer) szed;
- sztatinnal együtt, ha Önnek májproblémái vannak.
- A Nustendi ezetimibet tartalmaz. Amennyiben a Nustendi-t sztatinnal együtt szedi, kérjük, olvassa el az ezetimibbel kapcsolatos információkat az adott sztatín betegtájékoztatójában is.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Nustendi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha Önnek korábban köszvénye volt;
- ha súlyos veseproblémái vannak;
- ha közepesen súlyos vagy súlyos májproblémái vannak. A Nustendi alkalmazása nem javasolt ebben az esetben.

A kezelőorvosának vérvizsgálatot kell végeznie, mielőtt Ön sztatinnal együtt kezdené szedni a Nustendi-t. Ez arra szolgál, hogy ellenőrizze a máj megfelelő működését.

Gyermekek és serdülők

A Nustendi 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható. A Nustendi-t nem vizsgálták ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Nustendi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan gyógyszert szed, amely az alábbi hatóanyagok valamelyikét tartalmazza:

- atorvasztatin, fluvasztatin, pitavasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin, szimvasztatin (a koleszterinszint csökkentésére szolgáló, sztatinoknak nevezett gyógyszerek).
Ha Ön sztatint és Nustendi-t egyaránt szed, az izomváltozások kockázata növekedhet. Haladéktalanul tájékoztassa a kezelőorvosát, ha megmagyarázhatatlan izomfájdalom, -érzékenység vagy -gyengeség jelentkezik;
- bozentán (a pulmonális artériás hipertónia nevű betegség kezelésére szolgáló gyógyszer);
- fimazartán (magas vérnyomás és szívelégtelenség kezelésére szolgáló gyógyszer);
- aszunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voxilaprevir (hepatitisz C vírus okozta májgyulladás kezelésére szolgáló gyógyszerek);
- fenofibrát (szintén a koleszterinszint csökkentésére szolgáló gyógyszer).
Nem állnak rendelkezésre adatok a Nustendi és a fibrátoknak nevezett, koleszterinszint-csökkentő gyógyszerek együttes alkalmazásának hatásairól;
- ciklosporin (szervátültetésen átesett betegeknek gyakran alkalmazott gyógyszer);
- kolesztiramin (szintén a koleszterinszint csökkentésére szolgáló gyógyszer), mivel befolyásolja az ezetimib hatásmechanizmusát;
- véralkotóanyagok, például warfarin, valamint acenokumarol, fluindion és fenpropakumon.

Terhesség és szoptatás

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, mivel lehetséges, hogy a gyógyszer károsodást okozna a magzatnak. Ha Ön a gyógyszer szedése alatt teherbe esik, haladéktalanul lépjen kapcsolatba a kezelőorvosával, és hagyja abba a Nustendi szedését.

- **Terhesség**

A kezelés megkezdése előtt meg kell győződni arról, hogy Ön nem terhes, és hatékony fogamzásgátlási módszert alkalmaz, a kezelőorvosa utasításainak megfelelően. Ha Ön fogamzásgátló tablettát szed, és hasmenés vagy hányás jelentkezik, amely 2 napnál hosszabb ideig fennáll, egy másik fogamzásgátlási módszert is használnia kell (például óvszer, pesszárrium) a tünetek megszűnését követő 7 napon keresztül.

Amennyiben a Nustendi-kezelés megkezdése után Ön úgy dönt, hogy gyermeket szeretne, tájékoztassa erről kezelőorvosát, mivel szükség lesz a kezelés módosítására.

- **Szoptatás**

Ne szedje a Nustendi-t, ha Ön szoptat, mivel nem ismert, hogy a Nustendi átjut-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Nustendi kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Nustendi bevitelét követően ugyanakkor egyes egyéneknél előfordulhat szédülés. Kerülje a gépjárművezetést és a gépek kezelését, ha úgy gondolja, hogy reakciókészsége csökkent.

A Nustendi laktózt és nátriumot tartalmaz.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Nustendi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az ajánlott adag naponta egyszer egy tablettá.

Amennyiben kolesztiramint is szed, a Nustendi-t a kolesztiramint bevétele előtt legalább 2 órával, vagy azt követően legalább 4 órával vegye be.

A tablettát egészben kell lenyelni, étkezés közben vagy étkezések között.

Ha az előírtnál több Nustendi-t vett be

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha elfelejtette bevenni a Nustendi-t

Ha Ön azt észleli, hogy:

- még nem vette be az aznapi adagját, vegye be az elfelejtett adagot, majd a következőt a szokásos időben vegye be a következő napon;
- elfelejtette az előző napon bevenni az adagját, vegye be a gyógyszert a szokásos időben, és ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Nustendi szedését

A kezelőorvosa engedélye nélkül ne hagyja abba a Nustendi szedését, mivel a koleszterinszintje ismét emelkedhet.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyike kialakul Önnél (gyakoriság nem ismert):

- izomfájdalom vagy -gyengeség;
- sárgás színű bőr és szemek, hasi fájdalom, sötét vizelet, duzzadt bokák, étvágycsökkenés és fáradtságérzés, amelyek májproblémák jelei lehetnek;
- allergiás reakciók, többek között bőrkiütés és csalánkiütés; kiemelkedő, vörös kiütés, olykor céltáblaszerű elváltozások (eritéma multiforme);
- epekő vagy epehólyag-gyulladás (hasi fájdalmat, hányingert, hányást okozhat), a hasnyálmirigy gyulladása gyakran súlyos hasi fájdalommal;
- a vérlemezkeszám csökkenése, amely véraláfutásokat/vérzést eredményezhet (trombocitopénia).

Az egyéb mellékhatások az alábbi gyakorisággal fordulhatnak elő:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- vörösvértetek számának csökkenése (vérszegénység);
- csökkent hemoglobinszint (a vörösvértetekben található fehérje, amely az oxigént szállítja);
- megemelkedett húgysavszint a vérben, köszvény;
- csökkent étvágy;
- szédülés, fejfájás;
- magas vérnyomás;
- köhögés;
- székrekedés, hasmenés, hasi fájdalom;
- hányinger;
- szájszárazság;
- haspuffadás és fokozott bélgázképződés, gyomornyálkahártya-gyulladás (gasztritisz, gyomorhurut);
- májproblémára utaló vérvizsgálati eredmények;
- izomgörcs, izomfájdalom, fájdalom a vállban, lábakban vagy karokban, hátfájás, emelkedett kreatin-kináz szintet mutató vérvizsgálati eredmény (izomkárosodásra utaló laboratóriumi teszt), izomgyengeség, ízületi fájdalom (artralgia);
- emelkedett kreatinin- és karbamidszint (vesefunkciós laboratóriumi tesztek);
- szokatlan fáradtság vagy gyengeség.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- hóhullám;
- fájdalom a has felső részében, gyomorégés, emésztési zavarok;
- viszketés;
- a lábak vagy kezek duzzanata;
- nyakfájás, mellkasi fájdalom, fájdalom;
- csökkent glomeruláris filtrációs ráta (a vesék működését jellemző mérőszám).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- bizsergő érzés;
- depresszió;
- légszomj.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Nustendi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Nustendi?

- A készítmény hatóanyaga a bempedoinsav és az ezetimib. 180 mg bempedoinsavat és 10 mg ezetimibet tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - laktóz-monohidrát (lásd 2. pont „A Nustendi laktózt és nátriumot tartalmaz”)
 - mikrokristályos cellulóz (E460)
 - karboximetil-keményítő-nátrium (A típus) (lásd 2. pont „A Nustendi laktózt és nátriumot tartalmaz”)
 - hidroxipropilcellulóz (E463)
 - magnézium-sztearát (E470b)
 - vízmentes, kolloid szilícium-dioxid (E551)
 - nátrium-lauril-szulfát (E487) (lásd 2. pont „A Nustendi laktózt és nátriumot tartalmaz”)
 - povidon (K30) (E1201)
 - részben hidrolizált poli(vinil-alkohol) (E1203), talkum (E553B), titán-dioxid (E171), indigókármin alumíniumlakk (E132), glicerin-monokaprilokaprát, brillantkék FCF alumíniumlakk (E133)

Milyen a Nustendi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Kék, ovális alakú, egyik oldalán „818”, a másik oldalán „ESP” mélynyomású felirattal ellátott filmtabletták. Tabletta méretei: 15 mm × 7 mm × 5 mm.

A Nustendi műanyag/alumínium buboréksomagolásban, 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 vagy 100 filmtablettát tartalmazó dobozban vagy adagonként perforált buboréksomagolásban, 10 × 1, 50 × 1 vagy 100 × 1 filmtablettát tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba az Ön országában.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Németország

Gyártó

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.