

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nustendi 180 mg + 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 180 mg kwasu bempediowego oraz 10 mg ezetymibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana 180 mg + 10 mg zawiera 71,6 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Niebieska, owalna tabletka powlekana o przybliżonych wymiarach 15,00 mm × 7,00 mm × 5,00 mm z wytłoczonym napisem „818” po jednej stronie i „ESP” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana

Nustendi jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) albo dyslipidemią mieszaną w uzupełnieniu do diety:

- w skojarzeniu ze statyną u pacjentów, u których nie osiągnięto docelowego obniżenia cholesterolu we frakcji lipoproteiny niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny, dodatkowo do ezetymibu (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4);
- w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują statyny lub u których istnieją przeciwwskazania do jej stosowania i u których nie osiągnięto docelowego obniżenia LDL-C, stosując ezetymib w monoterapii;
- u pacjentów leczonych wcześniej skojarzeniem kwasu bempediowego oraz ezetymibu w postaci tabletek zawierających tylko jedną substancję czynną, także w skojarzeniu ze statyną.

Choroby układu krążenia

Produkt leczniczy Nustendi jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z wysokim ryzykiem jej wystąpienia w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez obniżenie stężenia LDL-C, jako uzupełnienie działań korygujących inne czynniki ryzyka:

- u pacjentów otrzymujących maksymalną tolerowaną dawkę statyny i niedostatecznie kontrolowanych dodatkowym leczeniem ezetymibem, lub
- u pacjentów, którzy nie tolerują statyny lub u których istnieją przeciwwskazania do jej stosowania i niedostatecznie kontrolowanych leczeniem ezetymibem, lub
- u pacjentów, którzy już otrzymują leczenie skojarzeniem kwasu bempediowego z ezetymibem w postaci oddzielnych tabletek.

Wyniki badania odnoszące się do wpływu na stężenie LDL-C, zdarzenia sercowo-naczyniowe i badane populacje, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Nustendi to jedna tabletka powlekana 180 mg + 10 mg raz na dobę.

Jednoczesne stosowanie z lekami wiążącymi kwasy żółciowe

Nustendi należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed przyjęciem leku wiążącego kwasy żółciowe lub co najmniej 4 godziny po jego przyjęciu.

Jednoczesne leczenie symwastatyną

W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Nustendi i symwastatyny dawka symwastatyny powinna być ograniczona do 20 mg na dobę (albo do 40 mg na dobę u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, jeśli cel terapeutyczny nie został osiągnięty w przypadku mniejszych dawek i kiedy oczekiwane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem; patrz punkty 4.4 i 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (definiowanymi jako szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] wynoszący <30 ml/min/1,73 m²), natomiast u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) poddawanych dializoterapii nie badano stosowania kwasu bempediowego. U takich pacjentów niezbędne może być dodatkowe kontrolowanie działań niepożądanych po podaniu produktu leczniczego Nustendi (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik A w skali Childa-Pugha) nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego. U pacjentów z umiarkowanymi (wynik B w skali Childa-Pugha) albo ciężkimi (wynik C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Nustendi, ponieważ wpływ zwiększonej ekspozycji na ezetymib jest nieznany (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nustendi u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tabletki powlekane należy przyjmować doustnie z posiłkiem lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża (patrz punkt 4.6).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne stosowanie symwastatyny w dawce >40 mg na dobę (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

- Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Nustendi ze statyną u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym utrzymującym się wzrostem aktywności aminotransferaz w surowicy.
- W przypadku stosowania produktu leczniczego Nustendi ze statyną należy zapoznać się z treścią charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) danego produktu zawierającego statynę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Potencjalne ryzyko miopatii w przypadku jednoczesnego stosowania ze statynami

Kwas bempediowy zwiększa stężenie statyn w osoczu (patrz punkt 4.5). Statyny sporadycznie wywołują miopatię. W rzadkich przypadkach miopatia może mieć postać rhabdomyolizy przebiegającej z ostrą niewydolnością nerek wtórną do mioglobinurii lub bez ostrej niewydolności nerek wtórnej do mioglobinurii i może prowadzić do zgonu. Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu ezetymibu wskazują na występowanie bardzo rzadkich przypadków miopatii i rhabdomyolizy. Większość pacjentów, u których wystąpiła rhabdomyoliza, stosowała statynę jednocześnie z ezetymibem.

Pacjentów stosujących produkt leczniczy Nustendi w skojarzeniu ze statyną należy kontrolować pod kątem działań niepożądanych związanych ze stosowaniem dużych dawek statyn. Wszystkich pacjentów stosujących produkt leczniczy Nustendi w skojarzeniu ze statyną należy poinformować o potencjalnie zwiększonym ryzyku wystąpienia miopatii i poinstruować o konieczności natychmiastowego zgłaszania przypadków niewyjaśnionego bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni. W przypadku wystąpienia takich objawów w trakcie stosowania przez pacjenta produktu leczniczego Nustendi i statyny należy rozważyć, z jednoczesnym bardzo dokładnym kontrolowaniem stężeń lipidów i występowania działań niepożądanych, zmniejszenie maksymalnej dawki tej samej statyny, włączenie innej statyny albo przerwanie leczenia produktem leczniczym Nustendi i rozpoczęcie leczenia innym produktem obniżającym stężenie lipidów. W przypadku potwierdzenia wystąpienia miopatii na podstawie aktywności kinazy kreatynowej (ang. *creatine phosphokinase*, CPK) $>10 \times$ górna granica normy (GGN) należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem leczniczym Nustendi i statyną, którą pacjent stosuje.

W przypadku leczenia kwasem bempediowym i podstawowego leczenia symwastatyną w dawce 40 mg rzadko zgłaszano występowanie zapalenia mięśni z towarzyszącą aktywnością CPK $>10 \times$ GGN. Jednoczesne stosowanie symwastatyny w dawce >40 mg i produktu leczniczego Nustendi jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy

Kwas bempediowy może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy, ponieważ hamuje działanie transportera OAT2 w kanalikach nerkowych i może spowodować lub nasilać hiperurykemię oraz spowodować dnę moczanową u pacjentów z dną moczanową w wywiadzie albo predysponowanych do jej wystąpienia (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia hiperurykemii z towarzyszącymi objawami dny moczanowej należy przerwać leczenie produktem leczniczym Nustendi.

Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

W badaniach klinicznych po podaniu kwasu bempediowego obserwowano zwiększenie ($>3 \times$ GGN) aktywności enzymów wątrobowych – aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). Takie zwiększenie aktywności przebiegało bezobjawowo i nie towarzyszyły mu zwiększenie ($\geq 2 \times$ GGN) stężenia bilirubiny ani cholestaza, a aktywność powracała do wartości wyjściowych w trakcie dalszego leczenia lub po jego przerwaniu. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną, w których pacjenci przyjmowali jednocześnie ezetymib i statynę, obserwowano sukcesywny wzrost ($\geq 3 \times$ GGN) aktywności aminotransferaz. W momencie włączania leczenia należy przeprowadzić badania czynnościowe wątroby. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Nustendi, jeśli utrzymuje się zwiększenie aktywności aminotransferaz do $>3 \times$ GGN (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie ze stosowaniem kwasu bempediowego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (definiowanymi jako eGFR wynoszący $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) jest ograniczone; w przypadku pacjentów z ESRD poddawanych dializoterapii nie badano stosowania kwasu bempediowego (patrz punkt 5.2). U takich pacjentów niezbędne może być dodatkowe kontrolowanie działań niepożądanych po podaniu produktu leczniczego Nustendi.

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na nieznany wpływ zwiększonej ekspozycji na ezetymib u pacjentów z umiarkowanymi albo ciężkimi (wynik B albo C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Nustendi u takich pacjentów (patrz punkt 5.2).

Fibraty

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ezetymibu stosowanego w skojarzeniu z fibratami. W przypadku podejrzenia wystąpienia kamicy żółciowej u pacjenta stosującego produkt leczniczy Nustendi i fenofibrat wskazane jest badanie pęcherzyka żółciowego i przerwanie takiego leczenia (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Cyklosporyna

Należy zachować ostrożność na początku stosowania produktu leczniczego Nustendi u pacjentów przyjmujących cyklosporynę. U pacjentów stosujących produkt leczniczy Nustendi i cyklosporynę należy kontrolować stężenie cyklosporyny (patrz punkt 4.5).

Leki przeciwzakrzepowe

W przypadku stosowania produktu Nustendi dodatkowo do warfaryny, innych leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryn lub fluindionu należy odpowiednio monitorować wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *International Normalised Ratio*, INR) (patrz punkt 4.5).

Środki antykoncepcyjne u kobiet w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą przed rozpoczęciem leczenia otrzymać odpowiednie porady dotyczące skutecznych metod antykoncepcji oraz wdrożyć skuteczną antykoncepcję. Pacjentki przyjmujące doustne środki antykoncepcyjne na bazie estrogenu powinny zostać poinformowane, że biegunka i (lub) wymioty mogą spowodować utratę skuteczności antykoncepcji. Pacjentki należy poinformować o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem i przerwania leczenia, jeśli planują zajść w ciążę lub jeśli zajądą w ciążę (patrz punkt 4.6).

Pacjenci z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej

Dowody na stosowanie skojarzonego produktu leczniczego w stałym skojarzeniu kwasu bempediowego z ezetymibem u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej są dostępne tylko w odniesieniu do działania obniżającego stężenie lipidów przy braku jakichkolwiek danych szacunkowych dotyczących zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego dla ezetymibu u pacjentów w ramach profilaktyki podstawowej (patrz punkt 5.1)

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Nustendi zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną 180 mg + 10 mg (dawka dobową), to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono specyficznych badań farmakokinetyki interakcji leków w przypadku produktu leczniczego Nustendi. Interakcje produktu leczniczego Nustendi z innymi produktami leczniczymi ustalono na podstawie interakcji leków zaobserwowanych w badaniach z kwasem bempediowym lub ezetymibem.

Wpływ innych produktów leczniczych na poszczególne składniki produktu leczniczego Nustendi

Fibraty

Jednoczesne stosowanie fenofibratu lub gemfibrozylu umiarkowanie zwiększa całkowite stężenie ezetymibu (odpowiednio około 1,5- oraz 1,7-krotnie). Fenofibrat może zwiększać wydalanie cholesterolu do żółci, co prowadzi do kamicy żółciowej. W badaniu przedklinicznym na psach ezetymib zwiększał stężenie cholesterolu w żółci zgromadzonej w pęcherzyku żółciowym (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka powstania kamieni żółciowych związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Nustendi.

W przypadku podejrzenia wystąpienia kamicy żółciowej u pacjenta stosującego produkt leczniczy Nustendi i fenofibrat wskazane jest badanie pęcherzyka żółciowego i rozważenie włączenia innego leczenia obniżającego stężenie lipidów (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna

W badaniu z udziałem ośmiu pacjentów po przeszczepieniu nerki (klirens kreatyniny >50 ml/min), którzy przyjmowali ustabilizowaną dawkę cyklosporyny, podanie pojedynczej dawki 10 mg ezetymibu powodowało zwiększenie średniej wartości pola powierzchni pod krzywą (AUC) dla ezetymibu całkowitego o 3,4 razy (zakres od 2,3 do 7,9 razy) w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych, stosujących ezetymib w monoterapii w ramach innego badania (n = 17). W innym badaniu u pacjenta po przeszczepieniu nerki, u którego rozwinęły się ciężkie zaburzenia czynności nerek i który stosował cyklosporynę oraz wiele innych produktów leczniczych, wykazano 12-krotnie większą ekspozycję na ezetymib całkowity w porównaniu z osobami z grup kontrolnych, które w tym samym czasie stosowały ezetymib w monoterapii. W badaniu skrzyżowanym obejmującym dwa okresy, w którym uczestniczyło 12 zdrowych osób, stosowanie 20 mg ezetymibu na dobę przez 8 dni i podanie pojedynczej dawki 100 mg cyklosporyny w 7. dniu badania powodowało średnie zwiększenie wartości AUC cyklosporyny o 15% (zakres od spadku o 10% do zwiększenia o 51%) w porównaniu z podaniem wyłącznie pojedynczej dawki 100 mg cyklosporyny. Nie przeprowadzono badania z grupą kontrolną dotyczącego wpływu jednoczesnego stosowania ezetymibu na ekspozycję na cyklosporynę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Należy zachować ostrożność na początku stosowania produktu leczniczego Nustendi w przypadku pacjentów przyjmujących cyklosporynę. U pacjentów stosujących produkt leczniczy Nustendi i cyklosporynę należy monitorować stężenie cyklosporyny (patrz punkt 4.4).

Kolestyramina

Jednoczesne stosowanie kolestyraminy powodowało zmniejszenie średniej wartości AUC ezetymibu całkowitego (ezetymibu i glukuronidu ezetymibu) o około 55%. Stopniowy spadek stężenia cholesterolu we frakcji lipoproteiny małej gęstości (LDL-C) w związku z włączeniem do leczenia kolestyraminą produktu leczniczego Nustendi może ulec osłabieniu na skutek takiej interakcji (patrz punkt 4.2).

Interakcje leków zależne od transportera

Badania interakcji leków w warunkach *in vitro* wskazują, że kwas bempediowy, a także jego aktywny metabolit i postać glukuronidu nie są substratami najczęściej badanych transporterów leku – z wyjątkiem glukuronidu kwasu bempediowego, który jest substratem transportera OAT3.

Probenecyd

W celu oceny potencjalnego wpływu inhibitorów sprzężania z glukuronianem na farmakokinetykę kwasu bempediowego badano probenecyd, który należy do grupy takich inhibitorów. Podanie 180 mg kwasu bempediowego po osiągnięciu stanu stacjonarnego probenecydu powodowało 1,7-krotny wzrost wartości AUC kwasu bempediowego i 1,9-krotny wzrost wartości AUC aktywnego metabolitu kwasu bempediowego (ESP15228). Taki wzrost wartości nie ma znaczenia klinicznego ani nie wpływa na wielkość zalecanej dawki.

Wpływ poszczególnych składników produktu leczniczego Nustendi na inne produkty lecznicze

Statyny

W ramach badań klinicznych oceniano interakcje między kwasem bempediowym w dawce 180 mg a symwastatyną w dawce 40 mg, atorwastatyną w dawce 80 mg, prawastatyną w dawce 80 mg oraz rozuwastatyną w dawce 40 mg. Podanie pojedynczej dawki 40 mg symwastatyny po osiągnięciu stanu stacjonarnego po podaniu 180 mg kwasu bempediowego powodowało 2-krotny wzrost ekspozycji na postać kwasową symwastatyny. Jednoczesne stosowanie atorwastatyny, prawastatyny i rozuwastatyny (podawanych jednorazowo) oraz kwasu bempediowego w dawce 180 mg powodowało 1,4–1,5-krotne zwiększenie wartości AUC tych statyn i (lub) ich głównych metabolitów. Wyraźniejsze zwiększenie wartości obserwowano po podaniu tych statyn i ponadterapeutycznej dawki 240 mg kwasu bempediowego (patrz punkt 4.4).

Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych po jednoczesnym podaniu ezetymibu i atorwastatyny, symwastatyny, prawastatyny, lowastatyny, fluwastatyny albo rozuwastatyny.

Interakcje leków zależne od transportera

Kwas bempediowy i jego glukuronid w stężeniach występujących w praktyce klinicznej są słabymi inhibitorami OATP1B1 i OATP1B3. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Nustendi i produktów leczniczych będących substratami OATP1B1 lub OATP1B3 (np. bozentanu, fimasartanu, asunaprewiru, glekaprewiru, grazoprewiru, woksylaprewiru i statyn, takich jak atorwastatyna, prawastatyna, fluwastatyna, pitawastatyna, rozuwastatyna i symwastatyna; patrz punkt 4.4) może prowadzić do zwiększonego stężenia tych produktów leczniczych w osoczu.

Kwas bempediowy hamuje w warunkach *in vitro* transporter OAT2 – mechanizm ten może odpowiadać za niewielki wzrost stężenia kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy (patrz punkt 4.8). Inhibicja transportera OAT2 przez kwas bempediowy może także potencjalnie zwiększać stężenia produktów leczniczych będących substratami OAT2 w osoczu. Kwas bempediowy w stężeniu występującym w praktyce klinicznej może być też słabym inhibitorem OAT3.

Leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne stosowanie ezetymibu (10 mg raz na dobę) nie wpływało istotnie na biodostępność warfaryny ani czas protrombinowy w badaniu z udziałem 12 zdrowych, dorosłych mężczyzn. Istnieją jednak doniesienia z okresu po wprowadzeniu do obrotu dotyczące zwiększenia wartości INR u pacjentów stosujących warfarynę lub fluindion, u których włączono leczenie ezetymibem.

W przypadku stosowania produktu Nustendi dodatkowo do warfaryny, innych leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryn lub fluindionu należy odpowiednio kontrolować wartości INR (patrz punkt 4.4).

Inne badane interakcje

Kwas bempediowy nie wpływał na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających noretysteron i etynyloestradiol. W badaniach klinicznych interakcji ezetymib nie wpływał na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol i lewonorgestrel. Kwas bempediowy nie wpływał na farmakokinetykę ani farmakodynamikę metforminy.

W badaniach klinicznych interakcji ezetymib nie wpływał na farmakokinetykę dapsonu, dekstrometorfanu, digoksyny, glipizydu, tolbutamidu ani midazolamu podczas jednoczesnego stosowania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Nustendi jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Nustendi u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ponieważ kwas bempediowy zmniejsza syntezę cholesterolu i może zmniejszać syntezę innych pochodnych cholesterolu, które są niezbędne do prawidłowego rozwoju płodu, produkt leczniczy Nustendi może powodować uszkodzenie płodu, jeśli jest stosowany przez kobiety w okresie ciąży. Stosowanie produktu leczniczego Nustendi należy przerwać przed poczęciem dziecka albo natychmiast po zaplanowaniu lub stwierdzeniu ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas bempediowy/metabolity albo ezetymib/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych kobiety stosujące produkt leczniczy Nustendi nie powinny karmić niemowląt piersią. Produkt leczniczy Nustendi jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu stosowania produktu leczniczego Nustendi na płodność u ludzi. Na podstawie badań klinicznych na zwierzętach nie oczekuje się, że produkt leczniczy Nustendi wpływa na reprodukcję i płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nustendi wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy jednak wziąć pod uwagę, że w trakcie stosowania kwasu bempediowego i ezetymibu zgłaszano przypadki zawrotów głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania produktu leczniczego Nustendi były hiperurykemia (4,7%) i zaparcia (4,7%).

W badaniach fazy III dotyczących hiperlipidemii pierwotnej z zastosowaniem kwasu bempediowego kontrolowanych placebo leczenie na skutek kurczów mięśni (0,7% vs. 0,3%), biegunki (0,5% vs. <0,1%), bólu kończyn (0,4% vs. 0%) i nudności (0,3% vs. 0,2%) częściej przerywali pacjenci stosujący kwas bempediowy niż placebo, choć różnice między grupami kwasu bempediowego i placebo nie były istotne.

Poważne działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem ezetymibu to: miopatia, rabdomioliza, zapalenie wątroby, nadwrażliwość, anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie trzustki i małopłytkowość.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli 1 zebrano działania niepożądane produktu leczniczego Nustendi wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości. W tabeli przedstawiono też inne działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania kwasu bempediowego (w oparciu o wskaźniki częstości wystąpienia zdarzenia, uzyskane z badań fazy III dotyczących hiperlipidemii pierwotnej i wskaźniki częstości wystąpienia zdarzenia skorygowane o ekspozycję uzyskane z badania CLEAR Outcomes) albo ezetymibu, co ma na celu ukazanie bardziej wyczerpującego profilu działań niepożądanych produktu leczniczego Nustendi.

Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane (badania kliniczne i zgłoszenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu)

Klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>system organ class</i> , SOC)	Działania niepożądane	Kategoria częstości
Działania niepożądane produktu leczniczego Nustendi		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperurykemia ^a	Często
	Zmniejszenie apetytu	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Ból głowy	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia Biegunka Ból brzucha Nudności Suchość w jamie ustnej Wzdęcia Zapalenie błony śluzowej żołądka	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Podwyższone wartości wyników badań czynnościowych wątroby ^b	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców Kurcze mięśni Mialgia Ból kończyn Artralgia	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie Astenia	Często

Klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>system organ class, SOC</i>)	Działania niepożądane	Kategoria częstości
Pozostałe działania niepożądane kwasu bempediowego		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Dna moczanowa	Często
	Zmniejszenie masy ciała ^d	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Często
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zmniejszenie współczynnika przesączania kłębuszkowego	Często
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często
Pozostałe działania niepożądane ezetymibu		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, w tym wysypka, pokrzywka, anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje ^c	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność Choroba refluksowa przełyku	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności γ -glutamylotranspeptydazy	Niezbyt często
	Zapalenie wątroby Kamica żółciowa Zapalenie pęcherzyka żółciowego	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd ^c	Niezbyt często
	Rumień wielopostaciowy	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	Często
	Ból szyi Osłabienie mięśni ^c	Niezbyt często
	Miopatia/rabdomioliza	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej Ból Obrzęk obwodowy ^c	Niezbyt często

a. Hiperurykemia odnosi się do hiperurykემii i zwiększenia stężenia kwasu moczowego.

- b. Podwyższone wartości wyników badań czynnościowych wątroby odnoszą się do podwyższonych i nieprawidłowych wartości wyników badań czynnościowych wątroby.
- c. Działania niepożądane ezetymibu stosowanego jednocześnie ze statyną.
- d. (Badanie CLEAR Outcomes) Zmniejszenie masy ciała obserwowano wyłącznie u pacjentów z wyjściowym wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², ze zmniejszeniem masy ciała o średnio -2,28 kg w miesiącu 36. Średnie zmniejszenie masy ciała wynosiło $\leq 0,5$ kg u pacjentów z wyjściowym BMI od 25 do <30 kg/m². Kwas bempediowy nie był związany ze średnią zmianą masy ciała u pacjentów z wyjściowym BMI <25 kg/m².

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy

Produkt leczniczy Nustendi zwiększa stężenie kwasu moczowego w surowicy prawdopodobnie na skutek inhibicji transportera OAT2 w kanalikach nerkowych przez kwas bempediowy (patrz punkt 4.5). W związku ze stosowaniem produktu leczniczego Nustendi w 12. tygodniu obserwowano średni wzrost stężenia kwasu moczowego o 35,7 $\mu\text{mol/l}$ (0,6 mg/dl) w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Podwyższenie stężenia kwasu moczowego w surowicy zwykle występowało w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, a stężenie wracało do wartości wyjściowej po przerwaniu leczenia. Nie odnotowano przypadków dny moczanowej podczas stosowania produktu leczniczego Nustendi. W badaniach fazy III dotyczących hiperlipidemii pierwotnej z zastosowaniem kwasu bempediowego kontrolowanych placebo dnę moczanową zgłaszano u 1,4% pacjentów leczonych kwasem bempediowym i 0,4% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu CLEAR Outcomes w związku ze stosowaniem kwasu bempediowego średnie zwiększenie stężenia kwasu moczowego o 47,6 $\mu\text{mol/l}$ (0,8 mg/dl) w porównaniu z wartościami wyjściowymi obserwowano w 3. miesiącu, a dnę moczanową również zgłaszano częściej u pacjentów leczonych kwasem bempediowym (3,1%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (2,1%). W przypadku pacjentów z obydwu grup leczenia, u których zgłaszano dnę moczanową, bardziej prawdopodobne było, że dna moczanowa występowała w ich wywiadzie i (lub) że stężenie wyjściowe kwasu moczowego przekraczało GGN (patrz punkt 4.4).

Wpływ na stężenie kreatyniny w surowicy i azotu mocznikowego we krwi

Produkt leczniczy Nustendi zwiększa stężenie kreatyniny w surowicy i azotu mocznikowego we krwi. W związku ze stosowaniem produktu leczniczego Nustendi w 12. tygodniu obserwowano średni wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o 1,8 $\mu\text{mol/l}$ (0,02 mg/dl) i średni wzrost stężenia azotu mocznikowego we krwi o 1,0 mmol/l (2,7 mg/dl) w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy i azotu mocznikowego we krwi zwykle występowały w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, po czym ulegało stabilizacji, a stężenie wracało do wartości wyjściowych po przerwaniu leczenia. Podobne średnie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy (5,8 $\mu\text{mol/l}$ [0,066 mg/dl]) i średnie zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (0,82 mmol/l [2,3 mg/dl]) obserwowano w badaniu CLEAR Outcomes w związku ze stosowaniem kwasu bempediowego.

Obserwowane zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy może być związany z inhibicją wydzielania kreatyniny zależnego od transportera OAT2 w kanalikach nerkowych przez kwas bempediowy (patrz punkt 4.5), będącą interakcją między lekiem a substratem endogennym. Taki wzrost prawdopodobnie nie wskazuje na pogorszenie czynności nerek. Należy uwzględnić występowanie takiego wpływu w interpretacji zmian w szacunkowym klirensie kreatyniny u pacjentów stosujących produkt leczniczy Nustendi, zwłaszcza w przypadku pacjentów, u których choroby lub przyjmowane produkty lecznicze wymagają monitorowania szacunkowego klirensu kreatyniny.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

U 2,4% pacjentów stosujących produkt leczniczy Nustendi obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT i (lub) AlAT) do $\geq 3 \times$ GGN, którego nie stwierdzono u żadnego z pacjentów przyjmujących placebo. W czterech badaniach fazy III dotyczących hiperlipidemii pierwotnej z zastosowaniem kwasu bempediowego z grupą kontrolną częstość występowania zwiększenia ($\geq 3 \times$ GGN) aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT i (lub) AlAT) wynosiła 0,7% w przypadku pacjentów leczonych kwasem bempediowym i 0,3% w przypadku placebo. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących leczenia skojarzonego ezetymibem włączanym jednocześnie ze statyną, częstość występowania skutecznego zwiększenia ($\geq 3 \times$ GGN)

aktywności aminotransferaz wątrobowych wynosiła 1,3% w przypadku pacjentów leczonych ezetymibem stosowanym razem ze statynami i 0,4% w przypadku pacjentów leczonych statynami w monoterapii. W badaniu CLEAR Outcomes częstość występowania zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych $>3 \times \text{GGN}$ również była wyższa u pacjentów otrzymujących kwas bempediowy (1,6%) niż w przypadku pacjentów otrzymujących placebo (1,0%). Zwiększenie aktywności aminotransferaz po podaniu kwasu bempediowego lub ezetymibu nie wiązało się z innymi objawami zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny

W badaniach fazy III dotyczących hiperlipidemii pierwotnej z zastosowaniem kwasu bempediowego kontrolowanych placebo zmniejszenie stężenia hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej wynoszące $\geq 20 \text{ g/l}$ i $<$ dolnej granicy normy (DGN) obserwowano u 4,6% pacjentów w grupie kwasu bempediowego w porównaniu z 1,9% pacjentów w grupie placebo. Zgłaszana częstość występowania zmniejszenia stężenia hemoglobiny przekraczającego 50 g/l i $<$ DGN była zbliżona w grupach kwasu bempediowego i placebo (odpowiednio 0,2% i 0,2%). Zmniejszenie stężenia hemoglobiny zwykle występowało w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, a stężenie wracało do wartości wyjściowej po przerwaniu leczenia. Wśród pacjentów z prawidłowym wyjściowym stężeniem hemoglobiny u 1,4% pacjentów w grupie kwasu bempediowego i 0,4% w grupie placebo występowały stężenia hemoglobiny poniżej DGN w czasie leczenia. W badaniach fazy III dotyczących hiperlipidemii pierwotnej u 2,5% pacjentów leczonych kwasem bempediowym i 1,6% pacjentów otrzymujących placebo zgłaszano niedokrwistość. Podobne zmniejszenie stężenia hemoglobiny zgłaszano w badaniu CLEAR Outcomes w związku ze stosowaniem kwasu bempediowego, a niedokrwistość również zgłaszano częściej u pacjentów leczonych kwasem bempediowym (4,7%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (3,9%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo, a w razie konieczności zastosować leczenie wspomagające.

Kwas bempediowy

W badaniach klinicznych stosowano dawki do 240 mg na dobę (1,3-krotność zatwierdzonej zalecanej dawki) i nie zaobserwowano działań toksycznych ograniczających dawkę. W badaniach na zwierzętach przy ekspozycjach nawet 14-krotnie większych od tych u pacjentów leczonych kwasem bempediowym w dawce 180 mg raz na dobę nie zaobserwowano występowania zdarzeń niepożądanych.

Ezetymib

W badaniach klinicznych, w których ezetymib w dawce 50 mg na dobę podawano 15 zdrowym ochotnikom przez okres do 14 dni, a dawkę 40 mg na dobę podawano 18 pacjentom z pierwotną hipercholesterolemią przez okres do 56 dni, nie zaobserwowano wzrostu częstości występowania zdarzeń niepożądanych. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania toksycznego po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej 5000 mg/kg ezetymibu u szczurów i myszy oraz 3000 mg/kg u psów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki modyfikujące stężenie lipidów, skojarzenia różnych środków modyfikujących stężenie lipidów, kod ATC: C10BA10

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Nustendi zawiera kwas bempediowy i ezetymib, dwa związki obniżające stężenie LDL-C o uzupełniającym się mechanizmie działania. Powoduje on zmniejszenie podwyższonego stężenia LDL-C dzięki podwójnemu hamowaniu syntezy cholesterolu w wątrobie i wchłaniania cholesterolu w jelicie cienkim.

Kwas bempediowy

Kwas bempediowy jest inhibitorem liazy ATP-cytrynianowej (ang. *adenosine triphosphate-citrate lyase*, ACL) obniżającym stężenie LDL-C przez hamowanie syntezy cholesterolu w wątrobie. ACL jest enzymem występującym w szlaku biosyntezy cholesterolu przed reduktazą 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA). Kwas bempediowy wymaga aktywacji przez koenzym A (CoA) z udziałem syntetazy długołańcuchowych acylo-CoA 1 (ACSVL1) i ulega przekształceniu w ETC-1002-CoA. ACSVL1 ulega ekspresji przede wszystkim w wątrobie, a nie w mięśniach szkieletowych. Inhibicja działania ACL przez ETC-1002-CoA powoduje zmniejszenie syntezy cholesterolu w wątrobie i obniża stężenie LDL-C we krwi przez zwiększenie aktywności receptorów lipoproteiny małej gęstości. Ponadto inhibicja ACL przez ETC-1002-CoA powoduje jednoczesną supresję biosyntezy kwasów tłuszczowych w wątrobie.

Ezetymib

Ezetymib zmniejsza stężenie cholesterolu we krwi przez zahamowanie wchłaniania cholesterolu w jelicie cienkim. Wykazano, że celem działania ezetymibu na poziomie cząsteczkowym jest transporter steroli, tj. białko NPC1L1 (ang. *Niemann-Pick C1-Like 1*), który uczestniczy w wychwycie cholesterolu i fitosteroli w jelicie cienkim. Ezetymib wiąże się z rąbkami szczoteczkowymi jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, co prowadzi do zmniejszenia podaży cholesterolu wchłoniętego w jelicie cienkim do wątroby.

Działanie farmakodynamiczne

Podanie kwasu bempediowego i ezetymibu w monoterapii oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi modyfikującymi stężenie lipidów obniża stężenie LDL-C, cholesterolu poza frakcją lipoproteiny dużej gęstości (nie-HDL-C), apolipoproteiny B (apo B) i cholesterolu całkowitego (TC) u pacjentów z hipercholesterolemią albo dyslipidemią mieszaną. Kwas bempediowy zmniejszał stężenie białka C-reaktywnego (CRP) u pacjentów z hiperlipidemią.

Ponieważ pacjenci z cukrzycą są narażeni na większe ryzyko wystąpienia miażdżycowej choroby układu krążenia, byli oni włączani do badań klinicznych kwasu bempediowego. W podgrupie pacjentów z cukrzycą zaobserwowano niższe w porównaniu z placebo stężenia hemoglobiny A1c (HbA1c) (średnio o 0,2%). W przypadku pacjentów niechorujących na cukrzycę nie zaobserwowano różnic w stężeniach HbA1c pomiędzy kwasem bempediowym a placebo. Nie obserwowano też różnic w częstości występowania hipoglikemii.

Elektrofizjologia serca

Zbadano wpływ kwasu bempediowego na odstęp QT. Kwas bempediowy w dawce 240 mg (1,3 razy większej od zatwierdzonej zalecanej dawki) nie wydłużał odstępu QT w istotnym klinicznie stopniu.

Nie oceniano wpływu ezetymibu ani schematu leczenia skojarzonego kwasem bempediowym z ezetymibem na odstęp QT.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wykazano, że ezetymib w dawce 10 mg zmniejsza częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej i dyslipidemii mieszanej

Skuteczność produktu leczniczego Nustendi oceniono w analizie wrażliwości z użyciem danych uzyskanych od 301 pacjentów leczonych w badaniu CLEAR Combo (1002-053). Z analizy tej wyłączono wszystkie dane z 3 ośrodków (81 pacjentów) ze względu na systematyczne nieprzestrzeganie przez pacjentów zaleceń dotyczących każdej z czterech terapii. Było to 12-tygodniowe, wieloośrodkowe, randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, obejmujące cztery grupy badanie z udziałem pacjentów z dużym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i hiperlipidemią. Pacjenci, po zrandomizowaniu w stosunku 2:2:2:1, otrzymywali produkt leczniczy Nustendi podawany doustnie w dawce 180 mg + 10 mg na dobę (n = 86), kwas bempediowy w dawce 180 mg na dobę (n = 88), ezetymib w dawce 10 mg na dobę (n = 86) albo placebo raz na dobę (n = 41) jako dodatek do leczenia statyną w maksymalnej tolerowanej dawce. Leczenie statyną w maksymalnej tolerowanej dawce mogło oznaczać statynę dawkowaną w schemacie innym niż raz na dobę albo niestosowanie statyny. Pacjentów stratyfikowano na podstawie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i wyjściowej intensywności leczenia statyną. Z udziału w badaniu wyłączeni byli pacjenci leczeni symwastatyną w dawce 40 mg na dobę albo większej.

Parametry demograficzne i wyjściowe cechy charakterystyczne choroby były zrównoważone między grupami leczenia. Ogółem średni wiek w punkcie wyjściowym wynosił 64 lata (zakres: 30–87 lat), 50% pacjentów miało ≥ 65 lat, 50% pacjentów stanowiły kobiety, 81% pacjentów było rasy białej, 17% – czarnej, 1% – azjatyckiej, a 1% stanowili pacjenci innej rasy. W momencie randomizacji 61% pacjentów stosujących kwas bempediowy w skojarzeniu z ezetymibem, 69% pacjentów stosujących kwas bempediowy, 63% pacjentów stosujących ezetymib i 66% pacjentów otrzymujących placebo przyjmowało statyny. 36% pacjentów stosujących kwas bempediowy w skojarzeniu z ezetymibem, 35% pacjentów stosujących kwas bempediowy, 29% pacjentów stosujących ezetymib i 41% pacjentów otrzymujących placebo stosowało leczenie statynami o wysokiej intensywności. Średnia wyjściowa wartość stężenia LDL-C wynosiła 3,9 mmol/l (149,7 mg/dl). Większość (94%) pacjentów ukończyła badanie.

Produkt leczniczy Nustendi w porównaniu z placebo istotnie zmniejszał stężenie LDL-C w okresie od punktu wyjściowego do 12. tygodnia (-38,0%; 95% CI: -46,5%, -29,6%; $p < 0,001$). Maksymalne obniżenie stężenia LDL-C zaobserwowano już w 4. tygodniu badania, a skuteczność utrzymywała się przez cały okres badania. Produkt leczniczy Nustendi powodował też istotne obniżenie stężenia nie-HDL-C, apo B oraz TC (patrz tabela 2).

Tabela 2. Wpływ leczenia produktem leczniczym Nustendi na parametry lipidowe u pacjentów z dużym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i hiperlipidemią, stosujących statyny jako leczenie podstawowe (średnia zmiana procentowa w okresie od punktu wyjściowego do 12. tygodnia)

	Nustendi 180 mg + 10 mg n = 86	Kwas bempediowy 180 mg n = 88	Ezetymib 10 mg n = 86	Placebo n = 41
LDL-C, n	86	88	86	41
Średnia LS (błąd standardowy [SE])	-36,2 (2,6)	-17,2 (2,5)	-23,2 (2,2)	1,8 (3,5)
nie-HDL-C, n	86	88	86	41
Średnia LS (błąd standardowy [SE])	-31,9 (2,2)	-14,1 (2,2)	-19,9 (2,1)	1,8 (3,3)
apo B, n	82	85	84	38
Średnia LS (błąd standardowy [SE])	-24,6 (2,4)	-11,8 (2,2)	-15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
TC, n	86	88	86	41
Średnia LS (błąd standardowy [SE])	-26,4 (1,9)	-12,1 (1,8)	-16,0 (1,6)	0,7 (2,5)

apo B – apolipoproteina B; HDL-C – cholesterol we frakcji lipoproteiny dużej gęstości; LDL-C – cholesterol we frakcji lipidowej małej gęstości; LS – najmniejszych kwadratów; TC – cholesterol całkowity.

Leczenie podstawowe statynami: atorwastatyną, lowastatyną, pitawastatyną, prawastatyną, rozuwastatyną, symwastatyną.

Podanie kwasu bempediowego z leczeniem podstawowym ezetymibem

Badanie CLEAR Tranquility (1002-048) było 12-tygodniowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo badaniem fazy III dotyczącym hiperlipidemii pierwotnej oceniającym skuteczność kwasu bempediowego w porównaniu z placebo w zakresie obniżania stężenia LDL-C po włączeniu dodatkowo do leczenia ezetymibem u pacjentów z podwyższonym stężeniem LDL-C i nietolerancją statyny w wywiadzie, którzy nie tolerowali dawki statyny większej od najmniejszej zatwierdzonej dawki początkowej. W badaniu uczestniczyło 269 pacjentów zrandomizowanych w stosunku 2:1 do otrzymywania kwasu bempediowego (n = 181) albo placebo (n = 88) jako leczenia dodatkowego do ezetymibu w dawce 10 mg na dobę, podawanych przez 12 tygodni.

Ogółem średni wiek w punkcie wyjściowym wynosił 64 lata (zakres: 30–86 lat), 55% pacjentów miało ≥ 65 lat, 61% pacjentów stanowiły kobiety, 89% pacjentów było rasy białej, 8% rasy czarnej, 2% rasy azjatyckiej, a 1% stanowili pacjenci innej rasy. Średnia wyjściowa wartość stężenia LDL-C wynosiła 3,3 mmol/l (127,6 mg/dl). W momencie randomizacji 33% pacjentów z grupy kwasu bempediowego i 28% pacjentów z grupy placebo stosowało statynę w dawce mniejszej od najmniejszej zatwierdzonej dawki albo równej najmniejszej zatwierdzonej dawce. Podanie kwasu bempediowego pacjentom stosującym leczenie podstawowe ezetymibem istotnie zmniejszyło, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo i ezetymib, wartości stężenia LDL-C w okresie od punktu wyjściowego do 12. tygodnia ($p < 0,001$). Podanie kwasu bempediowego w skojarzeniu z leczeniem podstawowym ezetymibem powodowało też istotne zmniejszenie wartości stężenia nie-HDL-C, apo B oraz TC (patrz tabela 3).

Tabela 3. Skutki leczenia kwasem bempediowym w porównaniu z placebo u pacjentów nietolerujących statyny, stosujących leczenie podstawowe ezetymibem (średnia zmiana procentowa pomiędzy punktem wyjściowym a 12. tygodniem)

	Badanie CLEAR Tranquility (1002-048) (N=269)	
	Kwas bempediowy 180 mg + leczenie podstawowe ezetymibem 10 mg n = 181	Placebo + leczenie podstawowe ezetymibem 10 mg n = 88
LDL-C ^a , n	175	82
Średnia LS (błąd standardowy [SE])	-23,5	5,0
nie-HDL-C ^a , n	175	82
Średnia LS (błąd standardowy [SE])	-18,4	5,2
apo B ^a , n	180	86
Średnia LS (błąd standardowy [SE])	-14,6	4,7
TC ^a , n	176	82
Średnia LS (błąd standardowy [SE])	-15,1	2,9

apo B – apolipoproteina B; HDL-C – cholesterol we frakcji lipidowej dużej gęstości; LDL-C – cholesterol we frakcji lipidowej małej gęstości; LS – najmniejszych kwadratów; TC – cholesterol całkowity.

Leczenie podstawowe statynami: atorwastatyną, symwastatyną, rozuwastatyną, prawastatyną, lowastatyną.

a. Zmianę procentową w stosunku do wartości wyjściowej analizowano za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA), z leczeniem i warstwami randomizacji jako czynnikami i wyjściowymi stężeniami lipidów jako zmienną towarzyszącą.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Badanie CLEAR Outcomes (1002-043) było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanym placebo, opartym na zdarzeniu, z udziałem 13 970 dorosłych pacjentów z rozpoznąną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*, CVD) (70%) lub z wysokim ryzykiem wystąpienia miażdżycowej CVD (30%). Pacjenci z rozpoznąną CVD wykazywali w wywiadzie udokumentowaną chorobę wieńcową, objawową chorobę tętnic obwodowych i (lub) chorobę miażdżycową naczyń mózgowych. Pacjenci bez rozpoznanej CVD byli uznawani za obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia CVD na podstawie spełnienia co najmniej jednego z następujących kryteriów: (1) cukrzyca (typu 1 lub typu 2) u kobiet w wieku powyżej 65 lat lub mężczyzn w wieku powyżej 60 lat lub (2) wskaźnik w skali ryzyka Reynoldsa >30% lub wskaźnik ryzyka w skali SCORE >7,5% w ciągu 10 lat lub (3) wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych >400 jednostek w skali Agatstona w dowolnym momencie w przeszłości. Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej kwas bempediowy w dawce 180 mg na dobę (n = 6992) lub placebo (n = 6978) w monoterapii lub jako uzupełnienie innych podstawowych terapii obniżających stężenie lipidów, które mogły obejmować bardzo małe dawki statyn. Ogółem ponad 95% pacjentów było obserwowanych do zakończenia badania lub zgonu, a mniej niż 1% pacjentów utracono z obserwacji. Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 3,4 roku.

Średni wiek w punkcie wyjściowym wynosił 65,5 roku, 48% stanowiły kobiety, 91% osoby rasy białej. Wybrane dodatkowe elementy charakterystyki w punkcie wyjściowym to: nadciśnienie tętnicze (85%), cukrzycę (46%), stan przedcukrzycowy (42%), aktualne palenie tytoniu (22%), eGFR <60 ml/min na 1,73 m² (21%) i średni wskaźnik masy ciała 29,9 kg/m². Średnie stężenie LDL-C w punkcie wyjściowym wynosiło 3,6 mmol/l (139 mg/dl). W punkcie wyjściowym 41% pacjentów przyjmowało co najmniej jedną terapię modyfikującą stężenie lipidów, w tym ezetymib (12%), i bardzo małe dawki statyn (23%).

Kwas bempediowy istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w postaci poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE-4) obejmujących zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony

zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub rewaskularyzację wieńcową o 13% w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka: 0,87; 95% CI: 0,79, 0,96; $p = 0,0037$); a ryzyko wystąpienia kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego MACE-3 (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem) było istotnie zmniejszone o 15% w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka: 0,85; 95% CI: 0,76, 0,96; $p = 0,0058$). Wynik pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego był ogólnie spójny we wstępnie określonych podgrupach (obejmujących wiek w punkcie wyjściowym, rasę, pochodzenie etniczne, płeć, kategorię LDL-C, stosowanie statyn, stosowanie ezetymibu i cukrzycę). Punktowa estymacja współczynnika ryzyka występowania zdarzeń MACE-4 wynosiła 0,94 (95% CI: 0,74; 1,20) w podgrupie pacjentów przyjmujących ezetymib w punkcie wyjściowym. W ograniczonej podgrupie pacjentów przyjmujących ezetymib w punkcie wyjściowym i obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym ($n=335$) obniżenie LDL-C wyniosło -26,7% (95% CI: -30,9%, -22,4%), ale zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego nie można było oszacować.

Wpływ kwasu bempediowego na poszczególne elementy pierwszorzędnego punktu końcowego obejmował zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem o 27% i zmniejszenie ryzyka rewaskularyzacji wieńcowej o 19% w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w zmniejszeniu występowania udaru mózgu niezakończonego zgonem i ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo. Wyniki pierwszorzędnego punktu końcowego i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych skuteczności przedstawiono w tabeli 4. Oszacowane metodą Kaplana-Meiera krzywe skumulowanej częstości występowania zdarzeń MACE-4 w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego i MACE-3 w ramach drugorzędowego punktu końcowego przedstawiono na rycinach 1 i 2 poniżej. Skumulowana częstość występowania zdarzeń MACE-4 w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego rozdziela się przed miesiącem 6.

Ponadto różnica między kwasem bempediowym i placebo w średniej procentowej zmianie LDL-C od wartości w punkcie wyjściowym do 6. miesiąca wynosiła -20% (95% CI: -21%, -19%).

Tabela 4. Wpływ leczenia kwasem bempediowym na poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe

	Kwas bempediowy N=6992	Placebo N=6978	Kwas bempediowy w porównaniu z placebo
Punkt końcowy	n (%)	n (%)	Współczynnik ryzyka^a (95% CI) wartość <i>p</i>^b
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy			
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, rewaskularyzacja wieńcowa (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79, 0,96) 0,0037
Składowe pierwszorzędowego punktu końcowego			
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62, 0,87)
Rewaskularyzacja wieńcowa	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72, 0,92)
Udar mózgu niezakończony zgonem	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64, 1,05)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88, 1,24)
Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe			
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76, 0,96) 0,0058
Zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem i niezakończony zgonem	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66, 0,91) 0,0016
Rewaskularyzacja wieńcowa	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72, 0,92) 0,0013
Udar mózgu zakończony zgonem i niezakończony zgonem	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67, 1,07) NS

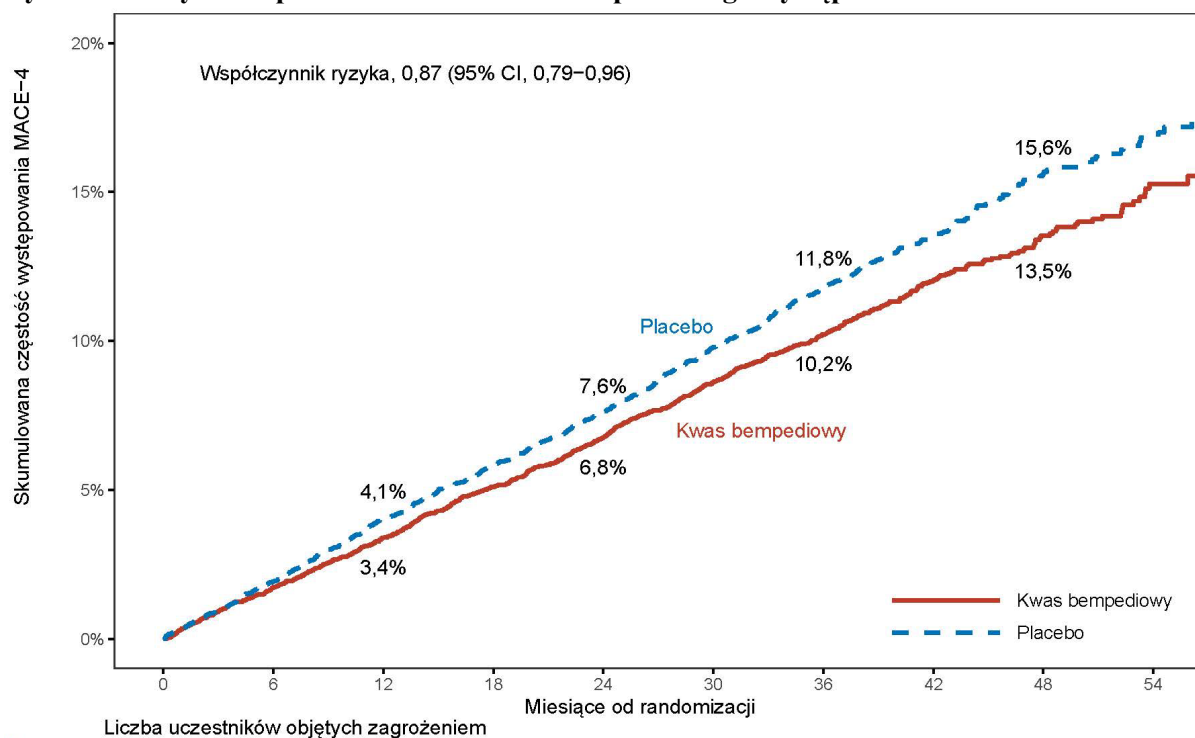
CI = przedział ufności; MACE = poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe; NS = nieistotne

a. Współczynnik ryzyka i odpowiadający mu 95% CI oparto na modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa, w którym leczenie uznano za zmienną objaśniającą.

b. Wartość *p* oparto na teście logarytmicznym rang.

Uwaga: w tabeli przedstawiono również czas do pierwszego wystąpienia każdego z elementów MACE; pacjenci mogą być uwzględnieni w więcej niż jednej kategorii.

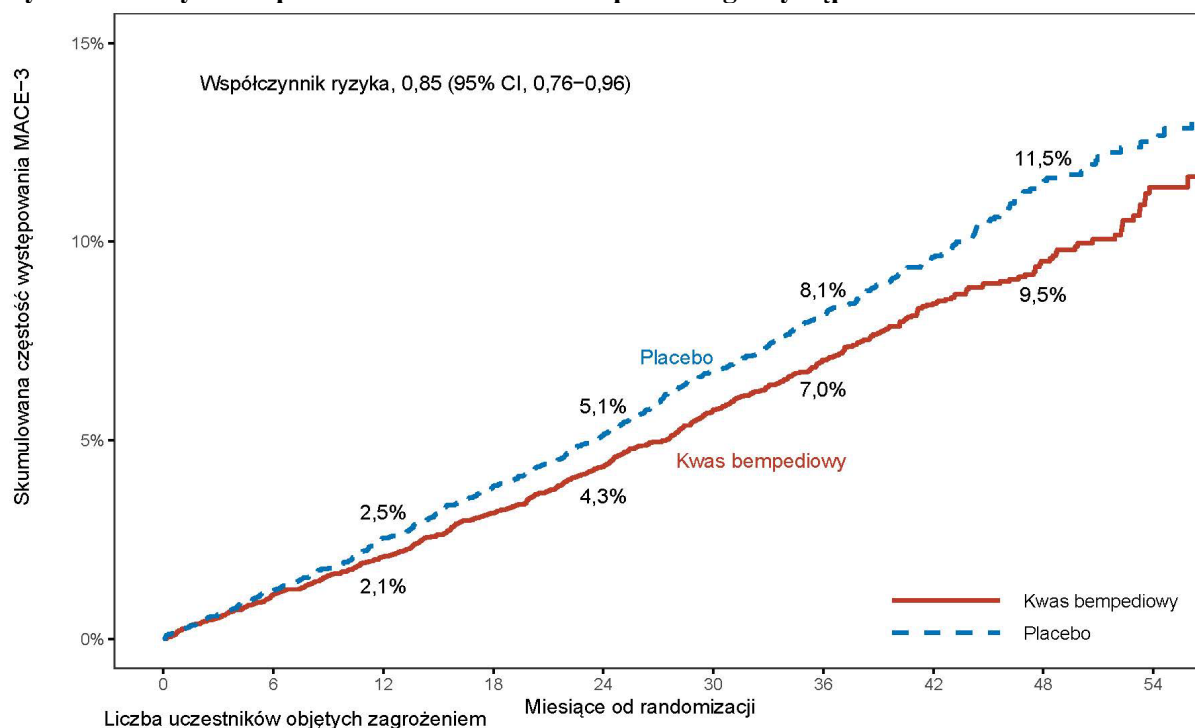
Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszego wystąpienia MACE-4



Kwas bempediowy 6992 6816 6652 6472 6291 6105 5239 2594 1236 553
Placebo 6978 6779 6573 6401 6205 5993 5087 2513 1204 513

MACE = poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe
 Uwaga: MACE-4 zdefiniowano jako złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub rewaskularyzację wieńcową.

Rycina 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszego wystąpienia MACE-3



Kwas bempediowy 6992 6859 6743 6604 6456 6297 5435 2717 1311 588
Placebo 6978 6828 6677 6536 6368 6191 5304 2638 1276 554

MACE = poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe
 Uwaga: MACE-3 zdefiniowano jako złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Nustendi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu podwyższonego stężenia cholesterolu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nustendi

Biodostępność po podaniu skojarzenia kwasu bempediowego z ezetymibem w tabletkach była zbliżona do biodostępności poszczególnych jego składników podawanych jednocześnie w odrębnych tabletkach. Wartości maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) kwasu bempediowego i jego aktywnego metabolitu (ESP15228) były podobne w przypadku różnych postaci farmaceutycznych, ale wartości C_{max} dla ezetymibu i glukuronidu ezetymibu były odpowiednio o około 13% i 22% niższe w przypadku skojarzenia kwasu bempediowego z ezetymibem w porównaniu z wartościami uzyskiwanymi dla poszczególnych jego składników podawanych jednocześnie w odrębnych tabletkach. Ze względu na zbliżoną ogólną ekspozycję na ezetymib i glukuronid ezetymibu (określoną na podstawie AUC) jest mało prawdopodobne, by niższa o 22% wartość C_{max} była istotna klinicznie.

Nie obserwowano istotnej klinicznie interakcji farmakokinetycznej po jednoczesnym podaniu ezetymibu i kwasu bempediowego. Wartości AUC oraz C_{max} dla ezetymibu całkowitego (ezetymibu i glukuronidu ezetymibu) oraz glukuronidu ezetymibu wzrastały odpowiednio około 1,6- i 1,8-krotnie po podaniu pojedynczej dawki ezetymibu po uzyskaniu stanu stacjonarnego kwasu bempediowego. Wzrost ten prawdopodobnie wynika z inhibicji OATP1B1 przez kwas bempediowy, co powoduje zmniejszony wychwyt przez wątrobę, a w konsekwencji zmniejszoną eliminację glukuronidu ezetymibu. Wzrost wartości AUC i C_{max} dla ezetymibu był mniejszy niż 20%.

Kwas bempediowy

Dane farmakokinetyczne wskazują, że kwas bempediowy po podaniu jako produkt leczniczy Nustendi 180 mg tabletki jest wchłaniany, a mediana czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego wynosi 3,5 godziny. Jeśli nie podano inaczej, parametry farmakokinetyki kwasu bempediowego wyrażono jako średnią (odchylenie standardowe [SD]). Kwas bempediowy może być uznany za prolek, który ulega wewnątrzkomórkowej aktywacji przez ACSVL1 i przekształceniu do ETC-1002-CoA. Wartości C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym po podaniu wielokrotnych dawek pacjentom z hipercholesterolemią wynosiły odpowiednio 24,8 (6,9) $\mu\text{g/ml}$ oraz 348 (120) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Parametry farmakokinetyczne kwasu bempediowego w stanie stacjonarnym były zasadniczo liniowe w zakresie 120–220 mg. Nie zaobserwowano zależnych od czasu zmian w farmakokinetyce kwasu bempediowego po wielokrotnym podaniu zalecanej dawki, a stan stacjonarny kwasu bempediowego osiągnęto po 7 dniach. Średni współczynnik kumulacji kwasu bempediowego był około 2,3-krotny.

Ezetymib

Po podaniu doustnym ezetymib jest szybko wchłaniany i w dużym stopniu sprzęgany z farmakologicznie czynnym glukuronidem fenolowym (glukuronid ezetymibu). Średnią wartość C_{max} glukuronidu ezetymibu uzyskuje się w ciągu 1–2 godzin, a ezetymibu w ciągu 4–12 godzin. Bezwzględna biodostępność ezetymibu nie może zostać określona, ponieważ związek jest praktycznie nierozpuszczalny w roztworze wodnym odpowiednim do podania we wstrzyknięciu. Ezetymib w znacznym stopniu ulega krążeniu wątrobowo-jelitowemu; można zaobserwować występowanie wielu wartości szczytowych dla ezetymibu.

Wpływ pokarmów

Po podaniu zdrowym osobom skojarzenia kwasu bempediowego z ezetymibem z wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym śniadaniem wartości AUC kwasu bempediowego i ezetymibu były porównywalne do wartości uzyskiwanych na czczo. Wartości C_{max} kwasu bempediowego i ezetymibu były mniejsze odpowiednio o 30% i 12% po spożyciu posiłku w porównaniu z wartościami uzyskiwanymi na czczo. Wartości AUC i C_{max} dla glukuronidu ezetymibu

były mniejsze odpowiednio o 12% i 42% po spożyciu posiłku w porównaniu z wartościami uzyskiwanymi na czczo. Wpływ pokarmów nie został uznany za istotny klinicznie.

Dystrybucja

Kwas bempediowy

Pozorna objętość dystrybucji (V/F) kwasu bempediowego wynosiła 18 l. Stopień związania kwasu bempediowego, jego glukuronidu i jego aktywnego metabolitu ESP15228 z białkami osocza wynosił odpowiednio 99,3%, 98,8% oraz 99,2%. Kwas bempediowy nie przechodzi do erytrocytów.

Ezetymib

Stopień związania ezetymibu i glukuronidu ezetymibu z białkami osocza ludzkiego wynosił odpowiednio 99,7% oraz 88–92%.

Metabolizm

Kwas bempediowy

Badania interakcji metabolicznych w warunkach *in vitro* wskazują, że kwas bempediowy, a także jego aktywny metabolit i postać glukuronidu nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 oraz nie powodują ich inhibicji ani indukcji.

Eliminacja kwasu bempediowego zachodzi przede wszystkim przez metabolizm do glukuronidu acylowego. Kwas bempediowy ulega też odwracalnemu przekształceniu do aktywnego metabolitu (ESP15228) dzięki obserwowanej w warunkach *in vitro* aktywności aldo-keto reduktaz wątroby człowieka. Średni stosunek wartości AUC metabolitu/leku macierzystego w osoczu w przypadku ESP15228 po podaniu dawki wielokrotnej wyniósł 18% i nie zmieniał się z czasem. Zarówno kwas bempediowy, jak i ESP15228 ulegają przekształceniu w warunkach *in vitro* przez UDP-glukuronylotransferazy-2B7 (UGT2B7) do nieaktywnych form sprzężonych z glukuronianem. Kwas bempediowy, ESP15228 i ich formy sprzężone wykrywano w osoczu, z czego większość (46%) AUC_{0-48h} stanowił kwas bempediowy, a następnie (30%) jego metabolit: glukuronid. ESP15228 i jego metabolit glukuronid stanowiły odpowiednio 10% i 11% w AUC_{0-48h} w osoczu.

Wartości C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym równoważnego aktywnego metabolitu (ESP15228) kwasu bempediowego u pacjentów z hipercholesterolemią wynosiły odpowiednio 3,0 (1,4) µg/ml oraz 54,1 (26,4) µg·h/ml. Na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej i właściwości farmakokinetycznych ESP15228 najprawdopodobniej w niewielkim stopniu przyczynia się do całkowitej aktywności klinicznej kwasu bempediowego.

Ezetymib

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ezetymib nie indukuje enzymów cytochromu P450 metabolizujących leki. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między ezetymibem a lekami metabolizowanymi przez cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 lub przez N-acetylotransferazę. Ezetymib metabolizowany jest głównie w jelicie cienkim i wątrobie przez sprzężenie z glukuronianem (reakcja II fazy) i następcze wydalanie z żółcią. U wszystkich badanych gatunków obserwowano w niewielkim stopniu metabolizm oksydacyjny (reakcja I fazy). Ezetymib i glukuronid ezetymibu to główne związki lekopochodne wykrywane w osoczu. Stanowią one odpowiednio 10–20% i 80–90% całkowitego stężenia leku w osoczu. Ezetymib i glukuronid ezetymibu ulegają powolnej eliminacji z osocza, z przesłankami wskazującymi istotne krążenie wątrobowo-jelitowe.

Eliminacja

Kwas bempediowy

Klirens (CL/F) kwasu bempediowego w stanie stacjonarnym określony na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej (PK) u pacjentów z hipercholesterolemią wynosił 12,1 ml/min po podawaniu raz na dobę; klirens nerkowy niezmienionego kwasu bempediowego stanowił mniej niż

2% klirensu całkowitego. Średni (SD) okres półtrwania kwasu bempediowego w stanie stacjonarnym u ludzi wynosił 19 (10) godzin.

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 240 mg kwasu bempediowego (1,3-krotnie większej od zatwierdzonej zalecanej dawki) odzysk w moczu wynosił 62,1% całkowitej dawki (kwasu bempediowego i jego metabolitu) – głównie w postaci kwasu bempediowego i kwasu bempediowego sprzężonego z glukuronianem. Odzysk w stolcu wynosił 25,4%. Mniej niż 5% podanej dawki ulegało eliminacji w postaci niezmienionej (jako kwas bempediowy) w stolcu i moczu łącznie.

Ezetymib

Po podaniu doustnym ^{14}C -ezetymibu (20 mg) u ludzi, ezetymib całkowity (ezetymib i glukuronid ezetymibu) odpowiadał za około 93% całkowitej radioaktywności w osoczu. Odzysk całkowitej dawki związku radioaktywnego w stolcu i moczu w ciągu 10-dniowej zbiórki wynosił odpowiednio 78% i 11%. Po 48 godzinach od podania nie stwierdzono wykrywalnej radioaktywności w osoczu. Okres półtrwania ezetymibu i glukuronidu ezetymibu wynosi około 22 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Kwas bempediowy

Farmakokinetykę kwasu bempediowego oceniano na podstawie zbiorczej analizy populacyjnej PK ze wszystkich badań klinicznych ($n = 2261$) w celu określenia wpływu czynności nerek na wartość AUC w stanie stacjonarnym kwasu bempediowego, a także na podstawie danych z badania farmakokinetyki z podaniem pojedynczej dawki z udziałem osób z niewydolnością nerek różnego stopnia. U pacjentów z łagodnymi albo umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, średnie wartości ekspozycji na kwas bempediowy były odpowiednio 1,4-krotnie (90% PI: 1,3, 1,4) i 1,9-krotnie (90% PI: 1,7, 2,0) wyższe (patrz punkt 4.4).

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. W badaniu z pojedynczą dawką wartość AUC kwasu bempediowego wzrastała 2,4-krotnie u pacjentów ($n = 5$) z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Nustendi nie uczestniczyli pacjenci z ESRD poddawani dializom (patrz punkt 4.4).

Ezetymib

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg pacjentom z ciężką chorobą nerek ($n = 8$, średni klirens kreatyniny $\leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) średnia wartość AUC ezetymibu całkowitego zwiększyła się około 1,5-krotnie w porównaniu z osobami zdrowymi ($n = 9$). Wynik ten nie jest uważany za istotny klinicznie. U jednego z pacjentów w tym badaniu (po przeszczepieniu nerki, otrzymującego wiele produktów leczniczych, w tym cyklosporynę) ekspozycja na ezetymib całkowity była 12-krotnie wyższa.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi albo ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Nustendi, ponieważ wpływ zwiększonej ekspozycji na ezetymib jest nieznany.

Kwas bempediowy

Farmakokinetykę kwasu bempediowego i jego metabolitu (ESP15228) badano u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby albo łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik A albo B w skali Childa-Pugha) po podaniu pojedynczej dawki ($n = 8$ na grupę). Średnie wartości C_{max} i AUC kwasu bempediowego malały w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby odpowiednio o 11% i 22% w przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i odpowiednio o 14% i 16% w przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie oczekuje się, by zmniejszało to skuteczność kwasu

bempediowego. Kwas bempediowy nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik C w skali Childa-Pugha).

Ezetymib

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg średnia wartość AUC ezetymibu całkowitego zwiększyła się około 1,7-krotnie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik A w skali Childa-Pugha) w porównaniu z osobami zdrowymi. W 14-dniowym badaniu z dawkami wielokrotnymi (10 mg na dobę) z udziałem pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik B w skali Childa-Pugha) średnia wartość AUC ezetymibu całkowitego zwiększyła się około 4-krotnie w 1. i 14. dniu w porównaniu z osobami zdrowymi.

Inne szczególne grupy pacjentów

Kwas bempediowy

Spośród 3621 pacjentów leczonych kwasem bempediowym w badaniach kontrolowanych placebo 2098 (58%) pacjentów miało >65 lat. Nie zaobserwowano ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania ani skuteczności między takimi a młodszymi pacjentami.

Wiek, płeć ani rasa nie wpływały na farmakokinetykę kwasu bempediowego. Masa ciała stanowiła istotną statystycznie zmienną towarzyszącą. Masa ciała z najniższego kwartylu (<73 kg) wiązała się z ekspozycją wyższą o około 30%. Zwiększona ekspozycja nie była istotna klinicznie i nie zaleca się dostosowania dawki w oparciu o masę ciała.

Ezetymib

Osoby w podeszłym wieku

W badaniu z dawką wielokrotną ezetymibu, wynoszącą 10 mg raz na dobę i podawaną przez 10 dni, stężenia ezetymibu całkowitego w surowicy były około 2-krotnie wyższe w przypadku zdrowych osób w podeszłym wieku (≥65 lat) w porównaniu z młodszymi osobami. Stopień zmniejszenia stężenia LDL-C i profil bezpieczeństwa są porównywalne podczas stosowania ezetymibu u osób w podeszłym wieku i osób młodszych.

Płeć

Stężenia ezetymibu całkowitego w osoczu są nieznacznie (o około 20%) wyższe u kobiet niż u mężczyzn. Stopień zmniejszenia stężenia LDL-C i profil bezpieczeństwa są porównywalne przy stosowaniu ezetymibu u mężczyzn i kobiet.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nustendi

Jednoczesne podanie dawek kwasu bempediowego z ezetymibem szczurom przy całkowitej ekspozycji ogólnoustrojowej >50-krotnie wyższej od ekspozycji u ludzi w warunkach klinicznych nie zmieniało profilu działań toksycznych kwasu bempediowego ani ezetymibu. Kwas bempediowy w skojarzeniu z ezetymibem nie zmienił profilu oddziaływania kwasu bempediowego ani ezetymibu na rozwój zarodka i płodu.

Kwas bempediowy

W standardowym zestawie badań genotoksyczności nie stwierdzono, by kwas bempediowy miał potencjał mutagenny lub klastogenny. W pełnym badaniu działania rakotwórczego u gryzoni kwas bempediowy powodował zwiększenie zapadalności na raka wątrobowokomórkowego i pęcherzykowego tarczycy u samców szczurów i raka wątrobowokomórkowego u samców myszy. Ponieważ są to nowotwory często obserwowane w dożywotnych testach biologicznych na gryzoniach, a mechanizm powstawania nowotworu wynika z aktywacji swoistych dla gryzoni receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor*,

PPAR) alfa, uznaje się, że występowanie takich nowotworów nie przekłada się na ryzyko dla człowieka.

Tylko w przypadku szczurów zaobserwowano zwiększenie masy wątroby i hipertrofię komórek wątroby. Działania te ustępowały częściowo po miesięcznym okresie zmniejszenia dawki do ≥ 30 mg/kg mc. na dobę (4-krotności ekspozycji u ludzi przy zastosowaniu dawki 180 mg). Zarówno u szczurów, jak i u małp w przypadku tolerowanych dawek obserwowano odwracalne, niekwalifikowane jako niepożądane zmiany wyników badań laboratoryjnych, wskazujące na występowanie opisanych działań na wątrobę, zmniejszenie liczby erytrocytów i parametrów krzepnięcia oraz zwiększenie stężenia azotu mocznika i kreatyniny. Poziom dawkowania, przy którym nie obserwuje się szkodliwych zmian (ang. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL), w przypadku niepożądanej odpowiedzi w badaniu stosowania długotrwałego, wynosił u szczurów i małp odpowiednio 10 mg/kg na dobę i 60 mg/kg na dobę i wiązał się z ekspozycjami mniejszymi i odpowiadającymi 15-krotności ekspozycji u ludzi przy zastosowaniu dawki 180 mg.

Kwas bempediowy nie miał działania teratogennego ani toksycznego na zarodki i płody ciężarnych królików przy stosowaniu w dawkach do 80 mg/kg mc. na dobę (12-krotność ekspozycji ogólnoustrojowej u ludzi przy zastosowaniu dawki 180 mg). U ciężarnych królików, którym w trakcie organogenezy podawano kwas bempediowy w dawkach 10, 30 i 60 mg/kg mc. na dobę, występował zmniejszenie liczby żywych płodów i spadek masy ciała płodu w przypadku dawek ≥ 30 mg/kg mc. na dobę (4-krotność ekspozycji ogólnoustrojowej u ludzi przy zastosowaniu dawki 180 mg). W przypadku wszystkich dawek, przy ekspozycjach poniżej ekspozycji ogólnoustrojowej u ludzi przy zastosowaniu dawki 180 mg, obserwowano zwiększone występowanie wad szkieletowych płodu (wygięcie łopatk i żeber). W badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego, w których kwas bempediowy podawano ciężarnym szczurom w dawce 5, 10, 20 i 30 mg/kg mc. na dobę w okresie ciąży i laktacji, występowały niekorzystne działania u matki (w przypadku dawki ≥ 20 mg/kg mc. na dobę) oraz zmniejszenie liczby żywych osesków, ich przeżywalności, wzrostu, zdolności do nauki i zapamiętywania (w przypadku dawki ≥ 10 mg/kg mc. na dobę) przy ekspozycji matek na poziomie 10 mg/kg mc. na dobę, tj. mniejszym niż ekspozycja u ludzi przy zastosowaniu dawki 180 mg.

Podanie kwasu bempediowego samcom i samicom szczurów przed kryciem i do 7. dnia ciąży u samic powodowało zmiany cyklu rujowego, zmniejszenie liczby ciałek żółtych i zagnieżdżeń w przypadku dawki ≥ 30 mg/kg mc. na dobę. Dawka 60 mg/kg mc. na dobę (odpowiednio 4- i 9-krotnie przewyższająca ekspozycję ogólnoustrojową u ludzi przy zastosowaniu dawki 180 mg) nie wpływała na płodność samców i samic ani na parametry nasienia.

Ezetymib

Badania na zwierzętach dotyczące przewlekłego działania toksycznego nie wykazały istnienia narządów docelowych szczególnie zagrożonych działaniem toksycznym. W przypadku psów leczonych przez cztery tygodnie ezetymibem (w dawce $\geq 0,03$ mg/kg mc. na dobę) stężenie cholesterolu w żółci zgromadzonej w pęcherzyku wzrastało 2,5–3,5-krotnie. Jednak w rocznym badaniu na psach otrzymujących dawki do 300 mg/kg mc. na dobę nie zaobserwowano zwiększonej zapadalności na kamicę żółciową ani innych działań na wątrobę i przewody żółciowe. Znaczenie tych danych u ludzi jest nieznane. Nie można wykluczyć ryzyka powstania kamieni żółciowych związanego ze stosowaniem ezetymibu.

W badaniach nad jednoczesnym stosowaniem ezetymibu i statyn stwierdzono, że obserwowane działania toksyczne były zasadniczo takie same jak te związane ze stosowaniem statyn. Niektóre z tych działań były bardziej nasilone podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych niż podczas stosowania statyn w monoterapii. Można to przypisać interakcjom farmakokinetycznym i farmakodynamicznym w trakcie leczenia skojarzonego. Miopatie występowały u szczurów dopiero po ekspozycji na dawki wielokrotnie większe od dawek leczniczych u ludzi (około 20 razy większa wartość AUC w odniesieniu do statyn oraz 500–2000 razy większa wartość AUC w odniesieniu do aktywnych metabolitów).

W szeregu testów *in vivo* i *in vitro* ezetymib podawany w monoterapii albo w skojarzeniu ze statynami nie wykazywał potencjału genotoksycznego. Wyniki długoterminowych badań działania rakotwórczego ezetymibu również były ujemne.

Ezetymib nie miał wpływu na płodność samców i samic szczurów, nie wykazywał też działania teratogennego w przypadku szczurów i królików ani nie wpływał na rozwój przed- i pourodzeniowy. Ezetymib przenikał barierę łożyskową u ciężarnych szczurów i królików, gdy był podawany w wielokrotnych dawkach po 1000 mg/kg mc. na dobę. W przypadku jednoczesnego stosowania ezetymibu i statyn nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów. Zaobserwowano niewielką liczbę deformacji szkieletu (połączenie trzonów kręgów piersiowych i ogonowych, zmniejszenie liczby kręgów ogonowych) u ciężarnych królików. W przypadku jednoczesnego stosowania ezetymibu i lowastatyny stwierdzono działanie letalne na zarodki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typu A)
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Magnezu stearynian (E470b)
Krzemu dwutlenek, koloidalny, bezwodny (E551)
Sodu laurylosiarczan (E487)
Powidon (K30) (E1201)

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany (E1203)
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)
Lak glinowy indygotyny (E132)
Glicerolu monokaprylokapyrynian
Sodu laurylosiarczan (E487)
Lak glinowy błękitu brylantowego FCF (E133)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry wykonane z poli(chlorku winylu) (PVC)/PCTFE/aluminium.
Opakowania po 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 albo 100 tabletek powlekanych.

Perforowane blistry jednodawkowe wykonane z poli(chlorku winylu) (PVC)/PCTFE/aluminium.
Opakowania po 10 × 1, 50 × 1 albo 100 × 1 tabletka powlekana.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Monachium
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1424/001 - 011

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 marca 2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nustendi 180 mg + 10 mg tabletki powlekane
kwas bempediowy + ezetymib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 180 mg kwasu bempediowego oraz 10 mg ezetymibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

10 tabletek powlekanych

14 tabletek powlekanych

28 tabletek powlekanych

30 tabletek powlekanych

84 tabletki powlekane

90 tabletek powlekanych

98 tabletek powlekanych

100 tabletek powlekanych

10 × 1 tabletka powlekana

50 × 1 tabletka powlekana

100 × 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Monachium,
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1424/001 10 tabletek powlekanych
EU/1/20/1424/007 14 tabletek powlekanych
EU/1/20/1424/002 28 tabletek powlekanych
EU/1/20/1424/003 30 tabletek powlekanych
EU/1/20/1424/008 84 tabletki powlekane
EU/1/20/1424/004 90 tabletek powlekanych
EU/1/20/1424/005 98 tabletek powlekanych
EU/1/20/1424/006 100 tabletek powlekanych
EU/1/20/1424/009 10 × 1 tabletki powlekane
EU/1/20/1424/010 50 × 1 tabletki powlekane
EU/1/20/1424/011 100 × 1 tabletki powlekane

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Nustendi 180 mg + 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nustendi 180 mg + 10 mg tabletki powlekane
kwas bempediowy + ezetymib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Daiichi-Sankyo (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Nustendi 180 mg + 10 mg tabletki powlekane kwas bempediowy + ezetymib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Nustendi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Nustendi
3. Jak przyjmować lek Nustendi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nustendi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Nustendi i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Nustendi i w jaki sposób działa

Nustendi to lek obniżający stężenie tzw. złego cholesterolu (cholesterolu LDL), który jest rodzajem tłuszczu obecnym we krwi. Nustendi może również pomóc zmniejszyć ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych poprzez obniżenie stężenia „złego” cholesterolu.

Lek Nustendi zawiera dwie substancje czynne, które obniżają stężenie cholesterolu u pacjenta na dwa sposoby:

- kwas bempediowy zmniejsza wytwarzanie cholesterolu w wątrobie i zwiększa usuwanie cholesterolu LDL z krwi,
- ezetymib wykazuje działanie w jelicie przez zmniejszanie ilości cholesterolu wchłanianej z pokarmu.

W jakim celu stosuje się lek Nustendi

- Osoby dorosłe z pierwotną hipercholesterolemią lub dyslipidemią mieszaną, które są chorobami wywołującymi duże stężenie cholesterolu we krwi. Lek jest stosowany w uzupełnieniu do diety obniżającej cholesterol.
- Osoby dorosłe z wysokim stężeniem cholesterolu we krwi, które chorują już na chorobę sercowo-naczyniową lub u których występują inne schorzenia, zwiększające ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Lek Nustendi stosuje się:

- u pacjentów przyjmujących statynę (np. symwastatynę, lek często stosowany w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu) w skojarzeniu z ezetymibem, u których stężenie cholesterolu LDL nie ulega wystarczającemu zmniejszeniu;
- u pacjentów przyjmujących ezetymib, u których stężenie cholesterolu LDL nie ulega wystarczającemu zmniejszeniu;

- jako lek zastępujący kwas bempediowy i ezetymib przyjmowane w postaci oddzielnych tabletek.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Nustendi

Kiedy nie przyjmować leku Nustendi

- jeśli pacjent ma uczulenie na kwas bempediowy, ezetymib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka jest w ciąży;
- jeśli pacjentka karmi piersią;
- jeśli pacjent przyjmuje symwastatynę (inny lek zmniejszający stężenie cholesterolu) w dawce większej niż 40 mg na dobę;
- jednocześnie ze statyną, jeśli u pacjenta występują problemy dotyczące wątroby.
- Lek Nustendi zawiera ezetymib. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Nustendi razem ze statyną należy zapoznać się także z informacjami dotyczącymi ezetymibu podanymi w ulotce dołączonej do opakowania danej statyny.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Nustendi należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent chorował na dnę moczanową;
- jeśli u pacjenta występują ciężkie problemy dotyczące nerek;
- jeśli u pacjenta występują umiarkowane albo ciężkie problemy dotyczące wątroby. W takim przypadku nie zaleca się stosowania leku Nustendi.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Nustendi w skojarzeniu ze statyną (lekiem stosowanym w celu obniżenia stężenia cholesterolu) lekarz powinien zlecić badania krwi. Ma to na celu sprawdzenie czynności wątroby u pacjenta.

Jeśli pacjent przyjmuje statyny, należy natychmiast powiedzieć lekarzowi o każdym niewyjaśnionym bólu, tklowości lub osłabieniu mięśni (patrz „Lek Nustendi a inne leki”).

Jeśli pacjentka planuje ciążę, należy najpierw omówić to z lekarzem. Lekarz doradzi, jak przerwać przyjmowanie leku Nustendi przed zaprzestaniem stosowania jakiejkolwiek antykoncepcji.

Dzieci i młodzież

Nie podawać leku Nustendi dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Lek Nustendi nie był badany w tej grupie wiekowej.

Lek Nustendi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje lek lub leki zawierające dowolną z poniższych substancji czynnych:

- atorwastatyna, fluwastatyna, pitawastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna, symwastatyna (stosowane do obniżania stężenia cholesterolu, nazywane statynami);
jednoczesne przyjmowanie statyny i leku Nustendi może zwiększać ryzyko choroby mięśni; należy niezwłocznie poinformować lekarza o występowaniu niewyjaśnionego bólu, tklowości lub osłabienia mięśni.
- bozentan (stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego);
- fimasartan (stosowany w leczeniu nadciśnienia i niewydolności serca);

- asunaprewir, glekaprewir, grazoprewir, woksylaprewir (stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C);
- fenofibrat lub gemfibrozyl (także stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu); brak danych dotyczących skutków stosowania leku Nustendi w skojarzeniu z lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu, nazywanymi fibratami;
- cyklosporyna (często stosowana przez pacjentów po przeszczepieniu narządów);
- cholestyramina (także stosowana w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu), ponieważ wpływa na sposób działania ezetymibu;
- leki zapobiegające tworzeniu się zakrzepów krwi, jak na przykład warfaryna, a także acenokumarol, fluindion i fenprokumon.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy przyjmować leku Nustendi, jeśli pacjentka jest w ciąży, zamierza zajść w ciążę lub przypuszcza, że może być w ciąży, ponieważ istnieje ryzyko szkodliwego działania leku na nienarodzone dziecko. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania leku Nustendi, powinna natychmiast przerwać przyjmowanie leku i skontaktować się z lekarzem.

- **Ciąża**

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentka powinna upewnić się, że nie jest w ciąży i stosuje skuteczną, zaleconą przez lekarza antykoncepcję. Jeżeli pacjentka stosuje pigułki antykoncepcyjne i wystąpił u niej epizod biegunki lub wymiotów utrzymujących się przez ponad dwa dni, konieczne jest zastosowanie alternatywnej metody antykoncepcji (np. przerwy, kapturka dopochwowej) przez siedem kolejnych dni od momentu ustąpienia objawów.

Jeżeli po rozpoczęciu przyjmowania leku Nustendi pacjentka zdecyduje się zajść w ciążę, powinna poinformować o tym lekarza, ponieważ konieczna będzie zmiana leczenia.

- **Karmienie piersią**

Jeśli pacjentka karmi piersią, nie powinna przyjmować leku Nustendi, ponieważ nie wiadomo, czy lek przenika do mleka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Nustendi wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

U niektórych pacjentów po przyjęciu leku Nustendi mogą wystąpić zawroty głowy. Jeżeli pacjent uważa, że jego zdolność reagowania jest ograniczona, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Nustendi zawiera laktozę i sól.

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Nustendi

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletkę raz na dobę.

Jeżeli pacjent stosuje cholestyraminę, to lek Nustendi należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed jej przyjęciem lub co najmniej 4 godziny po nim.

Tabletkę należy połykać w całości. Lek można stosować z jedzeniem lub między posiłkami.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Nustendi

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Nustendi

Jeżeli pacjent zorientował się, że:

- nie przyjął dawki leku wcześniej w danym dniu – powinien przyjąć pominiętą dawkę, a kolejnego dnia przyjąć lek o zwykłej porze;
- nie przyjął dawki leku poprzedniego dnia – powinien przyjąć lek o zwykłej porze i nie stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Nustendi

Nie należy przerywać przyjmowania leku Nustendi bez omówienia tego z lekarzem, ponieważ stężenie cholesterolu może znów wzrosnąć.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Pacjent powinien **natychmiast skontaktować się z lekarzem**, jeśli wystąpią u niego jakiegokolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych (o nieznanej częstości):

- ból, tklliwość lub osłabienie mięśni (miopatia/rabdomioliza);
- zażółcenie powłok skórnych i białówek oczu, ból brzucha, ciemne zabarwienie moczu, obrzęk kostek, zmniejszony apetyt i uczucie zmęczenia, które mogą być objawami problemów dotyczących wątroby (zapalenie wątroby);
- reakcje alergiczne, w tym wysypka i pokrzywka, czerwona, wypukła wysypka, czasami z tarczowatymi zmianami (reakcja nadwrażliwości/rumień wielopostaciowy);
- trudności w oddychaniu lub obrzęk twarzy, warg, gardła lub języka (anafilaksja/obrzęk naczynioruchowy);
- kamica żółciowa lub zapalenie pęcherzyka żółciowego (mogące powodować ból brzucha, nudności, wymioty), zapalenie trzustki, któremu często towarzyszy silny ból brzucha;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co może powodować siniaki/krwawienie (małopłytkowość).

Inne działania niepożądane występują z następującą częstością:

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość);
- zmniejszenie stężenia hemoglobiny (białka występującego w krwinkach czerwonych, przenoszącego tlen);
- wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi;
- wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi powodujące obrzęk i ból stawów (dna moczanowa);
- zmniejszony apetyt;
- zawroty głowy, ból głowy;
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi;

- kaszel;
- zaparcia, biegunka, ból brzucha;
- nudności;
- suchość w jamie ustnej;
- wzdęcia brzucha i wiatry, zapalenie błony wyściełającej żołądek (zapalenie żołądka);
- wyniki badań krwi wskazujące na zaburzenia czynności wątroby;
- kurcze mięśni, ból mięśni, ból ramion, nóg lub rąk, ból pleców, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w badaniu krwi (badaniu laboratoryjnym oceniającym stopień uszkodzenia mięśni), osłabienie mięśni, ból stawów (artralgia);
- zwiększenie stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi (w badaniu laboratoryjnym oceniającym czynność nerek);
- nieuzasadnione zmęczenie lub osłabienie (astenia);
- zmniejszenie wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (wskaźnika prawidłowej czynności nerek).

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- uderzenia gorąca;
- ból w górnej części brzucha, zgaga, niestrawność;
- swędzenie;
- obrzęk nóg lub rąk;
- ból szyi, ból w klatce piersiowej, ból;
- utrata masy ciała;
- osłabienie mięśni.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- uczucie mrowienia;
- depresja;
- duszności.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Nustendi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku tekturowym po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Nustendi

- Substancjami czynnymi leku są kwas bempediowy i ezetymib. Każda tabletką powlekana zawiera 180 mg kwasu bempediowego oraz 10 mg ezetymibu.
- Pozostałe składniki to:
 - laktoza jednowodna (patrz koniec punktu 2, podpunkt „Lek Nustendi zawiera laktozę i sól”);
 - celuloza mikrokryształiczna (E460);
 - karboksymetyloskrobia sodowa (typu A; patrz koniec punktu 2, podpunkt „Lek Nustendi zawiera laktozę i sól”);
 - hydroksypropyloceluloza (E463);
 - magnezu stearynian (E470b);
 - krzemu dwutlenek, koloidalny, bezwodny (E551);
 - sodu laurylosiarczan (E487; patrz koniec punktu 2, podpunkt „Lek Nustendi zawiera laktozę i sól”);
 - powidon (K30) (E1201);
 - alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany (E1203), talk (E553b), tytanu dwutlenek (E171), lak glinowy indygotyny (E132), glicerolu monokaprylokaprynian, lak glinowy błękitu brylantowego FCF (E133).

Jak wygląda lek Nustendi i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane są niebieskie, owalne, z wytłoczonym napisem „818” po jednej stronie i „ESP” po drugiej stronie. Wymiary tabletki: 15 mm × 7 mm × 5 mm.

Lek Nustendi dostarczany jest w blistrach wykonanych z tworzywa sztucznego/aluminium, w pudełkach tekturowych zawierających 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych albo w blistrach jednostkowych w pudełkach tekturowych po 10 × 1, 50 × 1 lub 100 × 1 tabletką powlekana.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Monachium
Niemcy

Wytwórca

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Lietuva
Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

България

Zentiva, k.s.
Тел.: + 359 24417136

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

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

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

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.