

## **PRÍLOHA I**

### **SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**



## 1. NÁZOV LIEKU

Nustendi 180 mg/10 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 180 mg kyseliny bempedoovej a 10 mg ezetimibu.

### Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá 180 mg/10 mg filmom obalená tableta obsahuje 71,6 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Modrá oválna filmom obalená tableta s rozmermi približne 15,00 mm × 7,00 mm × 5,00 mm s vyrazeným nápisom „818“ na jednej strane a „ESP“ na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Nustendi je indikovaný dospelým s primárnou hypercholesterolémiou (heterozygotnou familiárnou a non-familiárnou) alebo zmiešanou dyslipidémiou ako adjuvantná liečba k diéte:

- v kombinácii so statínom u pacientov, ktorí nemôžu dosiahnuť cieľové hodnoty cholesterolu s lipoproteínmi s nízkou hustotou (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) s maximálnou tolerovanou dávkou statínu spolu s ezetimibom (pozri časti 4.2, 4.3, a 4.4),
- v monoterapii u pacientov, ktorí buď netolerujú statíny alebo u ktorých sú statíny kontraindikované, a ktorí nemôžu dosiahnuť cieľové hodnoty LDL-C len pomocou ezetimibu,
- u pacientov, ktorí sú už liečení kombináciou kyseliny bempedoovej a ezetimibu vo forme samostatných tabliet so statínom alebo bez neho.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku Nustendi je jedna filmom obalená tableta 180 mg/10 mg užívaná raz denne.

#### *Súbežné podávanie so sekvestrantmi žľových kyselín*

Dávka lieku Nustendi sa má podávať minimálne 2 hodiny pred podaním sekvestrantu žľových kyselín alebo minimálne 4 hodiny po jeho podaní.

#### *Súbežná liečba simvastatínom*

Ak sa Nustendi podáva súbežne so simvastatínom, dávka simvastatínu sa má obmedziť na 20 mg denne (alebo 40 mg denne u pacientov so závažnou hypercholesterolémiou a vysokým rizikom

kardiovaskulárnych komplikácií, ktorí nedosiahli svoje liečebné ciele pri nižších dávkach a ak sa očakáva, že prínosy prevažujú nad potenciálnymi rizikami) (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### *Osobitné skupiny pacientov*

##### Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

##### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. K dispozícii sú obmedzené údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek (definovanou ako odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a u pacientov na dialýze s ochorením obličiek v konečnom štádiu (ESRD, *end-stage renal disease*) sa podávanie kyseliny bempedoovej neskúmalo. U týchto pacientov sa môže pri podávaní lieku Nustendi vyžadovať ďalšie monitorovanie nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4).

##### Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (trieda A podľa Childa-Pugha). Liečba liekom Nustendi sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) alebo závažnou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene z dôvodu neznámych účinkov zvýšenej expozície ezetimibu (pozri časť 4.4).

##### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Nustendi u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Každá filmom obalená tableta sa má užívať perorálne s jedlom alebo bez jedla. Tableta sa má prehltnúť celá.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita (pozri časť 4.6).
- Dojčenie (pozri časť 4.6).
- Súbežné použitie so simvastatínom > 40 mg denne (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).
- Nustendi podávaný súbežne so statínom je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene alebo s nevysvetlenou pretrvávajúcou zvýšenou hladinou aminotransferáz v sére.
- Ak sa Nustendi podáva súbežne so statínom, prečítajte si súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) príslušného statínu.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Potenciálne riziko myopatie pri súbežnom používaní statínov

Kyselina bempedoová zvyšuje plazmatické koncentrácie statínov (pozri časť 4.5). Statíny príležitostne spôsobujú myopatiu. V zriedkavých prípadoch sa môže myopatia prejaviť vo forme rabdomyolýzy s akútnym renálnym zlyhaním alebo bez neho sekundárne po myoglobínúrii, a môže viesť k úmrtiu. V rámci skúseností s ezetimibom po uvedení na trh boli hlásené veľmi zriedkavé prípady myopatie a rabdomyolýzy. Väčšina pacientov, u ktorých sa vyvinula rabdomyolýza, užívali statín súbežne s ezetimibom.

U pacientov užívajúcich Nustendi ako prídavnú liečbu k statínu je potrebné sledovať nežiaduce reakcie súvisiace s používaním vysokých dávok statínov. Všetkých pacientov, ktorí okrem statínu užívajú Nustendi, je potrebné poučiť o možnom zvýšenom riziku myopatie a o tom, aby ihneď hlásili akúkoľvek nevysvetliteľnú svalovú bolesť, citlivosť alebo slabosť. Ak sa tieto príznaky objavia počas

liečby liekom Nustendi a statínom, je potrebné zvážiť nižšiu maximálnu dávku rovnakého alebo alternatívneho statínu, alebo prerušenie liečby liekom Nustendi a začatie alternatívnej liečby na zníženie hladiny lipidov pri dôkladnom monitorovaní hladiny lipidov a nežiaducich reakcií. Ak je myopatia potvrdená na základe hladiny kreatínfosfokinázy (CPK, *creatine phosphokinase*)  $> 10 \times$  horná hranica normálu (ULN, *upper limit of normal*), Nustendi a akýkoľvek statín, ktorý pacient súbežne užíva, sa majú okamžite vysadiť.

Myozitída s hladinou CPK  $> 10 \times$  ULN bola pri liečbe kyselinou bempedoovou a základným simvastatínom 40 mg hlásená zriedkavo. Dávky simvastatínu  $> 40$  mg sa nemajú používať s liekom Nustendi (pozri časti 4.2 a 4.3).

#### Zvýšená hladina kyseliny močovej v sére

Kyselina bempedoová môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére v dôsledku inhibície renálnych tubulárnych OAT2 a môže spôsobiť alebo zhoršiť hyperurikémiu a vyvolať dnu u pacientov, ktorí majú dnu v lekárskej anamnéze, alebo u pacientov s predispozíciou na dnu (pozri časť 4.8). Ak sa objaví hyperurikémia sprevádzaná príznakmi dny, liečba liekom Nustendi sa má prerušiť.

#### Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov

V klinických skúšaní sa pri používaní kyseliny bempedoovej zaznamenalo zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST)  $> 3 \times$  ULN. Tieto zvýšenia boli asymptomatické a nesúviseli so zvýšeniami bilirubínu  $\geq 2 \times$  ULN, alebo s cholestázou a pri pokračujúcej liečbe alebo po prerušení liečby sa vrátili na východiskovú úroveň. V kontrolovaných skúšaní súbežného podávania u pacientov užívajúcich ezetimib so statínom boli pozorované po sebe nasledujúce zvýšenia hladiny aminotransferáz ( $\geq 3 \times$  ULN). Na začiatku liečby sa majú vykonať testy funkcie pečene. Ak zvýšená hladina aminotransferáz  $> 3 \times$  ULN pretrváva, liečba liekom Nustendi sa má prerušiť (pozri časti 4.3 a 4.8).

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (definovanou ako eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sú skúsenosti s kyselinou bempedoovou obmedzené, a u pacientov na dialýze s ESRD sa podávanie kyseliny bempedoovej neskúmalo (pozri časť 5.2). Pri podávaní lieku Nustendi sa u týchto pacientov môže vyžadovať ďalšie monitorovanie nežiaducich reakcií.

#### Porucha funkcie pečene

Vzhľadom na neznáme účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B a C podľa Childa-Pugha) sa použitie lieku Nustendi u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 5.2).

#### Fibráty

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného s fibrátmi neboli stanovené. Ak je u pacienta užívajúceho Nustendi a fenofibrát podozrenie na cholelitiázu, je indikované vyšetrenie žlčníka a táto liečba sa má prerušiť (pozri časti 4.5 a 4.8).

#### Cyklosporín

Na začiatku liečby liekom Nustendi je v prípade podávania cyklosporínu potrebná opatrnosť. U pacientov užívajúcich Nustendi a cyklosporín sa majú sledovať koncentrácie cyklosporínu (pozri časť 4.5).

## Antikoagulanciá

Ak sa Nustendi pridá k warfarínu, iným kumarínovým antikoagulanciám alebo fluindiónu, má sa náležite sledovať medzinárodný normalizovaný pomer (INR) (pozri časť 4.5).

## Antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu. Ak pacientky plánujú otehotnieť, majú byť poučené o tom, že liek Nustendi majú prestať užívať predtým, ako vysadia antikoncepčné prostriedky.

## Pomocné látky

Nustendi obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú tento liek užívať.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 180 mg/10 mg filmom obalenej tablete (denná dávka), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne špecifické farmakokinetické liekové interakčné štúdie s liekom Nustendi. Liekové interakcie, ktoré boli identifikované v štúdiách s kyselinou bempedoovou alebo ezetimibom, určujú interakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť pri používaní lieku Nustendi.

### Účinky iných liekov na jednotlivé zložky lieku Nustendi

#### *Fibráty*

Súbežné podávanie fenofibrátu alebo gemfibrozilu mierne zvýšilo celkové koncentrácie ezetimibu (približne 1,5-násobne, respektíve 1,7-násobne). Fenofibrát môže zvýšiť vylučovanie cholesterolu do žlče, čo vedie k cholelitiáze. V predklinickej štúdii na psoch ezetimib zvýšil hladinu cholesterolu v žlčníkovej žlči (pozri časť 5.3). Litogénne riziko súvisiace s terapeutickým používaním lieku Nustendi sa nedá vylúčiť.

Ak u pacientov užívajúcich Nustendi a fenofibrát existuje podozrenie na cholelitiázu, sú indikované štúdie žlčníka a má sa zvážiť alternatívna liečba na zníženie lipidov (pozri časť 4.4).

#### *Cyklosporín*

V štúdií s ôsmimi pacientmi po transplantácii obličky s klírensom kreatíninu > 50 ml/min pri stabilnej dávke cyklosporínu viedla jedna 10 mg dávka ezetimibu k 3,4-násobnému (v rozmedzí 2,3- až 7,9-násobku) zvýšeniu priemernej plochy pod krivkou (AUC, *area under the curve*) celkového ezetimibu v porovnaní so zdravou kontrolnou populáciou z inej štúdie užívajúcou ezetimib v monoterapii (n = 17). V inej štúdií pacient po transplantácii obličky so závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorému bol podaný cyklosporín a mnoho ďalších liekov, vykazoval 12-násobne väčšiu expozíciu celkovému ezetimibu v porovnaní so súbežnými kontrolnými pacientmi užívajúcimi ezetimib v monoterapii. V dvojfázovej skríženej štúdií u dvanástich zdravých jedincov viedlo denné podávanie ezetimibu 20 mg počas 8 dní spolu s jednotlivou 100 mg dávkou cyklosporínu na 7. deň k priemernému zvýšeniu AUC cyklosporínu o 15 % (v rozmedzí 10 % poklesu až 51 % zvýšenia) v porovnaní s jednotlivou 100 mg dávkou cyklosporínu v monoterapii. Kontrolovaná štúdia účinku súbežného podávania ezetimibu na expozíciu cyklosporínu u pacientov po transplantácii obličky sa neuskutočnila. Na začiatku liečby liekom Nustendi je v prípade podávania cyklosporínu potrebná opatrnosť. U pacientov užívajúcich Nustendi a cyklosporín sa majú sledovať koncentrácie cyklosporínu (pozri časť 4.4).

### *Cholestyramín*

Súbežné podávanie cholestyramínu znížilo priemernú AUC celkového ezetimibu (ezetimib plus ezetimib-glukuronid) približne o 55 %. Postupné znižovanie hladiny cholesterolu s lipoproteínmi s nízkou hustotou (LDL-C) v dôsledku pridania lieku Nustendi k cholestyramínu môže byť touto interakciou menej výrazné (pozri časť 4.2).

### *Liekové interakcie sprostredkované transportérmi*

Štúdie liekových interakcií *in vitro* naznačujú, že kyselina bempedoová, ako aj jej aktívny metabolit a glukuronidová forma, nie sú substrátmi bežne charakterizovaných transportérov liekov s výnimkou glukuronidu kyseliny bempedoovej, ktorý je substrátom OAT3.

### *Probenecid*

Probenecid, inhibítor glukuronidovej konjugácie, sa skúmal s cieľom vyhodnotiť potenciálny účinok týchto inhibítorov na farmakokinetiku kyseliny bempedoovej. Podávanie kyseliny bempedoovej 180 mg s probenecidom v rovnovážnom stave viedlo k 1,7-násobnému zvýšeniu AUC kyseliny bempedoovej a 1,9-násobnému zvýšeniu AUC aktívneho metabolitu kyseliny bempedoovej (ESP15228). Tieto zvýšenia nie sú klinicky významné a nemajú vplyv na odporúčania týkajúce sa dávkovania.

### Účinky jednotlivých zložiek lieku Nustendi na iné lieky

#### *Statíny*

V klinických skúšaní sa hodnotili farmakokinetické interakcie medzi kyselinou bempedoovou 180 mg a simvastatínom 40 mg, atorvastatínom 80 mg, pravastatínom 80 mg a rosuvastatínom 40 mg. Podanie jednorazovej dávky simvastatínu 40 mg s kyselinou bempedoovou 180 mg v rovnovážnom stave viedlo k dvojnásobnému zvýšeniu expozície kyseline simvastatínovej. Pri súbežnom podávaní s kyselinou bempedoovou 180 mg sa pozorovalo 1,4-násobné až 1,5-násobné zvýšenie AUC atorvastatínu, pravastatínu a rosuvastatínu (podávaných v jednorazových dávkach) a/alebo ich hlavných metabolitov. Pri súbežnom podávaní týchto statínov so supratherapeutickou dávkou 240 mg kyseliny bempedoovej bolo pozorované výraznejšie zvýšenie (pozri časť 4.4).

Keď sa ezetimib podával súbežne s atorvastatínom, simvastatínom, pravastatínom, lovastatínom, fluvastatínom alebo rosuvastatínom, nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

### *Liekové interakcie sprostredkované transportérmi*

Kyselina bempedoová a jej glukuronid v klinicky relevantných koncentráciách slabo inhibujú OATP1B1 a OATP1B3. Súbežné podávanie lieku Nustendi s liekmi, ktoré sú substrátmi OATP1B1 alebo OATP1B3 [t. j. bosentan, fimasartan, asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voxilaprevir a statíny, ako sú atorvastatín, pravastatín, fluvastatín, pitavastatín, rosuvastatín a simvastatín (pozri časť 4.4)], môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov.

Kyselina bempedoová inhibuje OAT2 *in vitro*, čo môže byť mechanizmus zodpovedný za mierne zvýšenie hladiny kreatinínu a kyseliny močovej v sére (pozri časť 4.8). Inhibícia OAT2 kyselinou bempedoovou môže tiež potenciálne zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi OAT2. Kyselina bempedoová môže tiež mierne inhibovať OAT3 v klinicky relevantných koncentráciách.

### *Antikoagulancia*

V štúdií s dvanástimi zdravými dospelými mužmi nemalo súbežné podávanie ezetimibu (10 mg jedenkrát denne) žiadny významný vplyv na biologickú dostupnosť warfarínu a protrombínový čas. U pacientov, ktorým bol k warfarínu alebo fluindiónu pridaný ezetimib, však bolo po uvedení lieku na trh hlásené zvýšenie INR.

Ak sa Nustendi pridá k warfarínu, iným kumarínovým antikoagulanciami alebo fluindiónu, má sa náležite monitorovať INR (pozri časť 4.4).

### *Iné skúmané interakcie*

Kyselina bempedoová nemala žiadny vplyv na farmakokinetiku perorálnej antikoncepcie obsahujúcej noretindrón/etinylestradiol. V klinických interakčných štúdiách nemal ezetimib žiadny vplyv na farmakokinetiku perorálnej antikoncepcie obsahujúcej etinylestradiol a levonorgestrel. Kyselina bempedoová nemala žiadny vplyv na farmakokinetiku alebo farmakodynamiku metformínu.

V klinických interakčných štúdiách nemal ezetimib žiadny vplyv na farmakokinetiku dapsónu, dextrometorfánu, digoxínu, glipizidu, tolbutamidu alebo midazolamu pri súbežnom podávaní.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nustendi je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o používaní lieku Nustendi u gravidných žien. Štúdie s kyselinou bempedoovou na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Keďže kyselina bempedoová znižuje syntézu cholesterolu a pravdepodobne aj syntézu ďalších derivátov cholesterolu potrebných pre normálny vývoj plodu, Nustendi môže pri podávaní gravidným ženám spôsobiť poškodenie plodu. Podávanie lieku Nustendi sa má zastaviť pred počatím alebo ihneď po zistení gravidity (pozri časť 4.3).

### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.4).

### Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina bempedoová/metabolity alebo ezetimib/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Z dôvodu možného výskytu závažných nežiaducich reakcií ženy užívajúce Nustendi nemajú dojsť k svojmu dieťaťu. Nustendi je počas dojčenia kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

### Fertilita

O účinku lieku Nustendi na fertilitu u ľudí nie sú k dispozícii žiadne údaje. Na základe štúdií na zvieratách sa predpokladá, že Nustendi nemá žiadny účinok na reprodukciu alebo fertilitu (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Nustendi má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov sa má vziať do úvahy, že pri použití kyseliny bempedoovej a ezetimibu boli hlásené závraty (pozri časť 4.8).

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú hyperurikémia (4,7 %) a zápcha (4,7 %).

V súhrnných, placebom kontrolovaných klinických skúšaní s kyselinou bempedoovou liečbu prerušilo viac pacientov užívajúcich kyselinu bempedoovú v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo z dôvodu svalových kŕčov (0,7 % oproti 0,3 %), hnačky (0,5 % oproti < 0,1 %), bolesti končatín (0,4 % oproti 0) a nevoľnosti (0,3 % oproti 0,2 %), hoci rozdiely medzi kyselinou bempedoovou a placebom neboli významné.

## Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené pri užívaní lieku Nustendi sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 1. Boli tiež uvedené všetky ďalšie nežiaduce reakcie hlásené v súvislosti s kyselinou bempedoovou alebo ezetimibom, s cieľom poskytnúť komplexnejší profil nežiaducich reakcií lieku Nustendi.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>	<b>Katégorie frekvencie</b>
<b>Nežiaduce reakcie súvisiace s liekom Nustendi</b>		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia Znížená hladina hemoglobínu	Časté
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperurikémia <sup>a</sup>	Časté
	Znížená chuť do jedla	Časté
Poruchy nervového systému	Závraty Bolesť hlavy	Časté
Poruchy ciev	Hypertenzia	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zápcha Hnačka Bolesť brucha Nauzea Sucho v ústach Plynatosť Gastritída	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšené testy funkcie pečene <sup>b</sup>	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta Svalové spazmy Myalgia Bolesť končatín Artralgia	Časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava Asténia	Časté
<b>Ďalšie nežiaduce reakcie súvisiace s kyselinou bempedoovou</b>		
Poruchy metabolizmu a výživy	Dna	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Časté
	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Zvýšená hladina močoviny v krvi Znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie	Menej časté



<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>	<b>Kategórie frekvencie</b>
<b>Ďalšie nežiaduce reakcie súvisiace s ezetimibom</b>		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopénia	Neznáme
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť vrátane vyrážky, urtikárie, anafylaxie a angioedému	Neznáme
Psychické poruchy	Depresia	Neznáme
Poruchy nervového systému	Parestézia <sup>c</sup>	Neznáme
Poruchy ciev	Návaly horúčavy	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Dyspepsia Gastroezofágová refluxová choroba	Menej časté
	Pankreatitída	Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy Zvýšená hladina alanínaminotransferázy Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy	Menej časté
	Hepatitída Cholelitiáza Cholecystitída	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus <sup>c</sup>	Menej časté
	Multiformný erytém	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Zvýšená hladina CPK v krvi	Časté
	Bolesť krku Svalová slabosť <sup>c</sup>	Menej časté
	Myopatia/rabdomyolýza	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť v hrudi Bolesť Periférny edém <sup>c</sup>	Menej časté

- a. Hyperurikémia zahŕňa hyperurikémiu a zvýšené hladiny kyseliny močovej  
b. Zvýšený test funkcie pečene zahŕňa zvýšený test funkcie pečene a abnormálny test funkcie pečene  
c. Nežiaduce reakcie súvisiace s ezetimibom podávaným súbežne so statínom

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Zvýšená hladina kyseliny močovej v sére*

Nustendi zvyšuje hladinu kyseliny močovej v sére, potenciálne v dôsledku inhibície renálnych tubulárnych OAT2 kyselinou bempedoovou (pozri časť 4.5). Pri užívaní lieku Nustendi sa v 12. týždni pozorovalo priemerné zvýšenie hladiny kyseliny močovej o 0,6 mg/dl (35,7 mikromólu/l) v porovnaní s východiskovou hodnotou. K zvýšeniu hladiny kyseliny močovej v sére zvyčajne došlo v priebehu prvých 4 týždňov liečby a po prerušení liečby sa hladina vrátila na východiskovú hodnotu. Pri užívaní lieku Nustendi nebola hlásená dna. V súhrnných, placebom kontrolovaných skúšaních s kyselinou bempedoovou bola dna hlásená u 1,4 % pacientov liečených kyselinou bempedoovou a u 0,4 % pacientov liečených placebom. V oboch liečebných skupinách bolo u pacientov, ktorí uvádzali dnu, oveľa pravdepodobnejšie, že majú v anamnéze dnu a/alebo východiskové hladiny kyseliny močovej nad ULN (pozri časť 4.4).

#### *Účinky na sérový kreatinín a dusík močoviny v krvi*

Nustendi zvyšuje hladiny sérového kreatinínu a dusíka močoviny v krvi (BUN, *blood urea nitrogen*). Pri užívaní lieku Nustendi sa v 12. týždni pozorovalo priemerné zvýšenie sérovej hladiny kreatinínu o 0,02 mg/dl (1,8 mikromólu/l) a priemerné zvýšenie BUN o 2,7 mg/dl (1,0 mmol/l) v porovnaní s východiskovou hodnotou. Zvýšenie hladiny sérového kreatinínu a BUN sa zvyčajne objavilo počas prvých 4 týždňov liečby, zostalo stabilné a po ukončení liečby sa vrátilo na východiskovú hodnotu.

Pozorované zvýšenia hladiny sérového kreatinínu môžu súvisieť s kyselinou bempedoovou inhibujúcou renálnu tubulárnu sekréciu kreatinínu závislú od OAT2 (pozri časť 4.5), čo predstavuje liekovú interakciu s endogénnym substrátom a nezdá sa, že by to naznačovalo zhoršenie renálnej funkcie. Tento účinok sa má vziať do úvahy pri interpretácii zmien v odhadovanom klírense kreatinínu u pacientov liečených liekom Nustendi, najmä u pacientov užívajúcich lieky alebo so zdravotným stavom, ktoré si vyžadujú sledovanie odhadovaného klírnsu kreatinínu.

#### *Zvýšená hladina pečeňových enzýmov*

U 2,4 % pacientov liečených liekom Nustendi sa zaznamenalo zvýšenie hladiny pečeňových aminotransferáz (AST a/alebo ALT)  $\geq 3 \times \text{ULN}$  v porovnaní so žiadnym pacientom užívajúcim placebo. V štyroch kontrolovaných klinických skúšaniach s kyselinou bempedoovou bol výskyt zvýšenia ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) hladiny pečeňových aminotransferáz (AST a/alebo ALT) 0,7 % u pacientov liečených kyselinou bempedoovou a 0,3 % u pacientov užívajúcich placebo. V kontrolovaných klinických kombinovaných skúšaniach s ezetimibom, ktorý sa začal súbežne užívať so statínom, bol výskyt po sebe nasledujúcich zvýšení ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) hladiny pečeňových aminotransferáz 1,3 % u pacientov liečených ezetimibom podávaným so statínmi a 0,4 % u pacientov liečených statínmi v monoterapii. Zvýšenie hladiny aminotransferáz v dôsledku používania kyseliny bempedoovej alebo ezetimibu nebolo spojené s inými dôkazmi dysfunkcie pečene (pozri časť 4.4).

#### *Zníženie hladiny hemoglobínu*

V súhrnných, placebom kontrolovaných skúšaniach s kyselinou bempedoovou sa pozoroval pokles hladiny hemoglobínu oproti východiskovým hodnotám o  $\geq 20 \text{ g/l}$  a  $<$  dolný limit normálu (LLN, *lower limit of normal*) u 4,6 % pacientov v skupine liečenej kyselinou bempedoovou v porovnaní s 1,9 % pacientov užívajúcich placebo. Zníženie hladiny hemoglobínu o viac ako 50 g/l a  $<$  LLN bolo hlásené v podobnej miere v skupine liečenej kyselinou bempedoovou a v skupine užívajúcej placebo (0,2 % oproti 0,2 %). K poklesu hladiny hemoglobínu zvyčajne dochádzalo v priebehu prvých 4 týždňov liečby a po ukončení liečby sa hladina vrátila na pôvodnú hodnotu. Spomedzi pacientov, ktorí mali normálne východiskové hodnoty hemoglobínu, malo počas liečby 1,4 % pacientov v skupine liečenej kyselinou bempedoovou a 0,4 % pacientov v skupine užívajúcej placebo hodnoty hemoglobínu nižšie ako LLN. Anémia bola hlásená u 2,5 % pacientov liečených kyselinou bempedoovou a u 1,6 % pacientov liečených placebom.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

V prípade predávkovania má byť pacient liečený symptomaticky a podľa potreby sa majú zaviesť podporné opatrenia.

#### *Kyselina bempedoová*

V klinických skúšaniach sa podávali dávky do 240 mg/deň (1,3-násobok schválenej odporúčanej dávky) bez dôkazu toxicity obmedzujúcej dávku. V skúšaniach na zvieratách sa nepozorovali žiadne nežiaduce udalosti pri expozíciách až 14-krát vyšších ako v prípade pacientov liečených kyselinou bempedoovou v dávke 180 mg jedenkrát denne.

### *Ezetimib*

V klinických skúšaníach nevedlo podávanie ezetimibu 50 mg/deň 15 zdravým jedincom až počas 14 dní, alebo 40 mg/deň 18 pacientom s primárnou hypercholesterolémiou až počas 56 dní k zvýšeniu miery nežiaducich udalostí. U zvierat sa nepozorovala žiadna toxicita po podaní jednotlivých perorálnych dávok 5 000 mg/kg ezetimibu potkanom a myšiam a 3 000 mg/kg psom.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Hypolipidemiká, inhibítory HMG – CoA reduktázy v kombinácii s inými hypolipidemikami, ATC kód: C10BA10

#### Mechanizmus účinku

Nustendi obsahuje kyselinu bempedoovú a ezetimib, dve zlúčeniny znižujúce LDL-C s komplementárnymi mechanizmami účinku. Nustendi znižuje zvýšenú hladinu LDL-C duálnou inhibíciou syntézy cholesterolu v pečeni a absorpciou cholesterolu v čreve.

#### *Kyselina bempedoová*

Kyselina bempedoová je inhibítor adenožíntrifosfát-citrátlyázy (ACL), ktorý znižuje LDL-C inhibíciou syntézy cholesterolu v pečeni. ACL je „upstream“ enzým 3 hydroxy-3-metylglutaryl-koenzým A (HMG-CoA) reduktázy v dráhe biosyntézy cholesterolu. Kyselina bempedoová vyžaduje aktiváciu koenzýmu A (CoA) pomocou acyl-CoA syntetázy 1 s veľmi dlhým reťazcom (ACSVL1) na ETC-1002-CoA. ACSVL1 sa exprimuje primárne v pečeni a nie v kostrovom svalstve. Inhibícia ACL prostredníctvom ETC-1002-CoA vedie k zníženej syntéze cholesterolu v pečeni a k zníženiu hladiny LDL-C v krvi prostredníctvom up-reguláciou receptorov lipoproteínu s nízkou hustotou. Okrem toho inhibícia ACL prostredníctvom ETC-1002-CoA vedie k súbežnej supresii biosyntézy mastných kyselín v pečeni.

#### *Ezetimib*

Ezetimib znižuje hladinu cholesterolu v krvi tak, že inhibuje absorpciu cholesterolu v tenkom čreve. Preukázalo sa, že molekulárnym cieľom ezetimibu je transportér sterolov, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ktorý sa podieľa na absorpcii cholesterolu a fytosterolov v čreve. Ezetimib je lokalizovaný pri kefovitom leme tenkého čreva a inhibuje absorpciu cholesterolu, čo vedie k zníženiu prenosu cholesterolu z čreva do pečene.

#### Farmakodynamické účinky

Podávanie kyseliny bempedoovej a ezetimibu v monoterapii a v kombinácii s inými liekmi modifikujúcimi lipidy znižuje hladinu LDL-C, cholesterolu s lipoproteínmi s nízkou hustotou (non-HDL-C, *non-high density lipoprotein cholesterol*), apolipoproteínu B (apo B) a celkového cholesterolu (TC, *total cholesterol*) u pacientov s hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou.

Keďže pacienti s diabetom sú vystavení zvýšenému riziku aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia, do klinických skúšaní s kyselinou bempedoovou boli zaradení pacienti s ochorením diabetes mellitus. V podskupine pacientov s diabetom boli v porovnaní s placebom pozorované nižšie hladiny HbA1c (v priemere 0,2 %). U pacientov bez diabetu sa nepozoroval žiadny rozdiel v HbA1c medzi kyselinou bempedoovou a placebom a nezistili sa žiadne rozdiely v miere výskytu hypoglykémie.

#### *Elektrofyziológia srdca*

V prípade kyseliny bempedoovej sa uskutočnilo skúšanie intervalu QT. Pri dávke 240 mg (1,3-násobok schválenej odporúčanej dávky) kyselina bempedoová nepredlžuje interval QT v klinicky významnom rozsahu.

Účinok ezetimibu alebo kombinovaného režimu lieku Nustendi na interval QT sa nehodnotil.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Preukázalo sa, že ezetimib v dávke 10 mg znižuje frekvenciu kardiovaskulárne udalosti. Účinok kyseliny bempedoovej na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu nebol stanovený.

Účinnosť lieku Nustendi sa hodnotila v analýze citlivosti u 301 pacientov, ktorí dostávali liečbu v štúdiu 1002-053. V rámci tejto analýzy sa vylúčili všetky údaje z 3 miest (81 pacientov) preto, že pacienti systematicky nedodržovali všetky štyri režimy liečby. Štúdia prebiehala vo forme multicentrického, randomizovaného, dvojito zaslepeného 12-týždňového skúšania so 4 ramenami a s paralelnými skupinami pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom a hyperlipidémiou. Pacienti randomizovaní v pomere 2:2:2:1 užívali perorálne Nustendi v dávke 180 mg/10 mg denne (n = 86), kyselinu bempedoovú 180 mg denne (n = 88), ezetimib 10 mg denne (n = 86) alebo placebo jedenkrát denne (n = 41) ako doplnok k maximálnej tolerovanej liečbe statínmi. Maximálna tolerovaná liečba statínmi môže zahŕňať iné režimy statínov ako sú denné dávky alebo žiadny statín. Pacienti boli stratifikovaní podľa kardiovaskulárneho rizika a intenzity statínu vo východiskovom bode. Pacienti, ktorí užívali simvastatín v dávke 40 mg denne alebo vyššej, boli zo štúdie vylúčení.

Demografické a východiskové charakteristiky ochorenia boli medzi liečebnými ramenami liečby vyvážené. Celkovo bol priemerný vek vo východiskovom bode 64 rokov (rozmedzie: 30 až 87 rokov), pričom 50 % malo  $\geq 65$  rokov, 50 % boli ženy. Z hľadiska rasy boli 81 % belosi, 17 % černosi, 1 % Ázijci a 1 % zástupcovia iných rás. V čase randomizácie bola liečba statínom podávaná 61 % pacientom liečeným liekom Nustendi, 69 % pacientom liečeným kyselinou bempedoovou, 63 % pacientom liečeným ezetimibom a 66 % pacientom liečeným placebom; 36 % pacientom liečeným liekom Nustendi, 35 % pacientom liečeným kyselinou bempedoovou, 29 % pacientom liečených ezetimibom a 41 % pacientom liečeným placebom bola podávaná vysoko intenzívna liečba statínom. Priemerná východisková hladina LDL-C bola 149,7 mg/dl (3,9 mmol/l). Väčšina pacientov (94 %) štúdiu dokončila.

Nustendi významne znížil hladinu LDL-C od východiskového bodu do 12. týždňa v porovnaní s placebom (-38,0 %; 95 % IS: -46,5 %; -29,6 %;  $p < 0,001$ ). Maximálne účinky zníženia LDL-C sa pozorovali už vo 4. týždni a účinnosť sa zachovala počas celého skúšania. Nustendi tiež významne znížil hladinu non-HDL-C, apo B a TC (pozri tabuľku 2).

**Tabuľka 2: Liečebné účinky lieku Nustendi na lipidové parametre u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom a hyperlipidémiou spolu so základným režimom liečby statínmi (priemerná % zmena oproti východiskovej hodnote do 12. týždňa)**

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

apo B = apolipoproteín B; HDL-C = cholesterol s lipoproteínmi s vysokou hustotou; LDL-C = cholesterol s lipoproteínmi s nízkou hustotou; LS = metóda najmenších štvorcov; TC = celkový cholesterol.

Základný statín: atorvastatín, lovastatín, pitavastatín, pravastatín, rosuvastatín, simvastatín.

### Podávanie kyseliny bempedoovej spolu so základnou liečbou ezetimibom

Štúdia 1002-048 prebiehala vo forme multicentrického, randomizovaného, dvojito zaslepeného, placebo kontrolovaného 12-týždňového skúšania s cieľom vyhodnotiť účinnosť kyseliny bempedoovej v porovnaní s placebom pri znižovaní hladiny LDL-C ako doplnku k ezetimibu u pacientov so zvýšenou hladinou LDL-C, ktorí mali v anamnéze intoleranciu statínov a neboli schopní tolerovať vyššiu ako najnižšiu schválenú začiatočnú dávku statínu. Skúšanie zahŕňalo 269 pacientov randomizovaných v pomere 2:1 na užívanie buď kyseliny bempedoovej (n = 181) alebo placebo (n = 88) ako doplnku k ezetimibu v dávke 10 mg denne počas 12 týždňov.

Celkovo bol priemerný vek vo východiskovom bode 64 rokov (rozmedzie: 30 až 86 rokov), pričom 55 % malo  $\geq 65$  rokov, 61 % boli ženy. Z hľadiska rasy boli 89 % belosi, 8 % černosi, 2 % Ázijci a 1 % zástupcovia iných rás. Priemerná východisková hladina LDL-C bola 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l). V čase randomizácie bolo 33 % pacientom liečeným kyselinou bempedoovou oproti 28 % pacientom liečeným placebom podávaná liečba statínmi v nižších alebo rovnakých dávkach ako sú najnižšie schválené dávky. Podávanie kyseliny bempedoovej pacientom spolu so základnou liečbou ezetimibom významne znížilo hladinu LDL-C od východiskového bodu do 12. týždňa v porovnaní s placebom a ezetimibom ( $p < 0,001$ ). Podávanie kyseliny bempedoovej spolu so základnou liečbou ezetimibom významne znížilo aj hladinu non-HDL-C, apo B a TC (pozri tabuľku 3).

**Tabuľka 3: Účinky liečby kyselinou bempedoovou v porovnaní s placebom u pacientov, ktorí netolerovali statíny spolu so základnou liečbou ezetimibom (priemerná percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote do 12. týždňa)**

	Štúdia 1002-048 (n = 269)	
	Kyselina bempedoová 180 mg + základná liečba ezetimibom 10 mg n = 181	Placebo + základná liečba ezetimibom 10 mg n = 88
LDL-C <sup>a</sup> , n	175	82
Priemerná hodnota LS	-23,5	5,0
non-HDL-C <sup>a</sup> , n	175	82
Priemerná hodnota LS	-18,4	5,2
apo B <sup>a</sup> , n	180	86
Priemerná hodnota LS	-14,6	4,7
TC <sup>a</sup> , n	176	82
Priemerná hodnota LS	-15,1	2,9

apo B = apolipoproteín B; HDL-C = cholesterol s lipoproteínmi s vysokou hustotou; LDL-C = cholesterol s lipoproteínmi s nízkou hustotou; LS = metóda najmenších štvorcov; TC = celkový cholesterol.

Základný statín: atorvastatín, simvastatín, rosuvastatín, pravastatín, lovastatín

a. Percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote sa analyzovala pomocou analýzy kovariancie (ANCOVA) s liečebnými a randomizačnými vrstvami ako faktormi a východiskovým lipidovým parametrom ako kovariátom.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Nustendi vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe zvýšenej hladiny cholesterolu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

#### *Nustendi*

Biologická dostupnosť tabliet lieku Nustendi bola podobná ako biologická dostupnosť súbežne podávaných jednotlivých tabliet. Hodnoty  $C_{max}$  kyseliny bempedoovej a jej aktívneho metabolitu (ESP15228) boli medzi jednotlivými formami podobné, ale hodnoty  $C_{max}$  ezetimibu a ezetimib-

glukuronidu boli približne o 13 %, respektíve 22 % nižšie pre Nustendi v porovnaní s jednotlivými tabletami podávanými súbežne. Vzhľadom na podobný celkový rozsah expozície ezetimibu a ezetimib-glukuronidu (na základe AUC) je nepravdepodobné, že by bola o 22 % nižšia hodnota  $C_{max}$  klinicky významná.

Pri súbežnom podávaní ezetimibu s kyselinou bempedoovou nebola pozorovaná žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia. Pri užití jednorazovej dávky ezetimibu s kyselinou bempedoovou v rovnovážnom stave sa celková hodnota AUC a  $C_{max}$  ezetimibu (ezetimib a jeho glukuronidová forma) a ezetimib-glukuronidu zvýšila približne 1,6-násobne, respektíve 1,8-násobne. Toto zvýšenie je pravdepodobne spôsobené inhibíciou OATP1B1 kyselinou bempedoovou, čo vedie k zníženému vstrebávaniu v pečeni a následne k zníženiu eliminácie ezetimib-glukuronidu. AUC a  $C_{max}$  pre ezetimib sa zvýšili o menej ako 20 %.

#### *Kyselina bempedoová*

Farmakokinetické údaje naznačujú, že kyselina bempedoová sa absorbuje s priemerným časom do dosiahnutia maximálnej koncentrácie 3,5 hodiny, ak sa podáva vo forme 180 mg tablety lieku Nustendi. Uvedené farmakokinetické parametre kyseliny bempedoovej sú priemerné [štandardná odchýlka (SD, *standard deviation*)], pokiaľ nie je uvedené inak. Kyselinu bempedoovú je možné považovať za prekursor, ktorý je aktivovaný intracelulárne prostredníctvom ACSVL1 na ETC-1002-CoA. Hodnoty  $C_{max}$  a AUC v rovnovážnom stave po podaní viacerých dávok u pacientov s hypercholesterolémiou predstavovali 24,8 (6,9) mikrogramov/ml, respektíve 348 (120) mikrogramov h/ml. Farmakokinetika kyseliny bempedoovej v rovnovážnom stave bola vo všeobecnosti lineárna v rozmedzí od 120 mg do 220 mg. Po opakovanom podaní odporúčanej dávky nedošlo k žiadnym časovo závislým zmenám vo farmakokinetike kyseliny bempedoovej a rovnovážny stav kyseliny bempedoovej sa dosiahol po 7 dňoch. Priemerný pomer akumulácie kyseliny bempedoovej bol približne 2,3-násobný.

#### *Ezetimib*

Po perorálnom podaní sa ezetimib rýchlo absorbuje a je extenzívne konjugovaný s farmakologicky aktívnym fenolovým glukuronidom (ezetimib-glukuronidom). Priemerné hodnoty  $C_{max}$  sa pre ezetimib-glukuronid dosiahnu do 1 až 2 hodín a pre ezetimib do 4 až 12 hodín. Absolútnu biologickú dostupnosť ezetimibu nie je možné určiť, pretože zlúčenina je prakticky nerozpustná vo vodnom médiu vhodnom na injekciu. Ezetimib podlieha rozsiahlej enterohepatickej cirkulácii, pričom je možné pozorovať viacero vrcholov ezetimibu.

#### *Vplyv jedla*

Po podaní lieku Nustendi zdravým jedincom spolu s vysokokalorickými raňajkami obsahujúcimi veľké množstvo tuku bola hodnota AUC pre kyselinu bempedoovú a ezetimib porovnateľná so stavom nalačno. V porovnaní so stavom nalačno došlo v stave nasýtenia k zníženiu hodnoty  $C_{max}$  kyseliny bempedoovej o 30 % a ezetimibu o 12 %. V porovnaní so stavom nalačno viedol stav nasýtenia k zníženiu hodnoty AUC ezetimib-glukuronidu o 12 % a hodnoty  $C_{max}$  o 42 %. Tento vplyv jedla sa nepovažuje za klinicky významný.

#### Distribúcia

##### *Kyselina bempedoová*

Zdanlivý distribučný objem kyseliny bempedoovej (V/F) bol 18 l. Na plazmatické proteíny sa viaže 99,3 % kyseliny bempedoovej, 98,8 % jej glukuronidu a 99,2 % aktívneho metabolitu ESP15228. Kyselina bempedoová sa neprenáša do červených krviniek.

##### *Ezetimib*

Na ľudské plazmatické proteíny sa viaže 99,7 % ezetimibu a 88 % až 92 % ezetimib-glukuronidu.

## Biotransformácia

### *Kyselina bempedoová*

Zo štúdií metabolickej interakcie *in vitro* vyplýva, že kyselina bempedoová, ako aj jej aktívny metabolit a glukuronidové formy nie sú metabolizované enzýmami cytochrómu P450 a neindukujú ani neinhibujú enzýmy cytochrómu P450.

Primárna cesta eliminácie kyseliny bempedoovej sa uskutočňuje prostredníctvom metabolizmu na acylglukuronid. Kyselina bempedoová sa tiež reverzibilne premieňa na aktívny metabolit (ESP15228) na základe aktivity aldo-keto-reduktázy pozorovanej *in vitro* z ľudskej pečene. Priemerný pomer AUC metabolitu/východiskového lieku v plazme pre ESP15228 po opakovanom podaní dávky bol 18 % a v priebehu času zostal konštantný. Kyselina bempedoová aj ESP15228 sa premieňajú na inaktívne glukuronidové konjugáty *in vitro* prostredníctvom UGT2B7. Kyselina bempedoová, ESP15228 a ich príslušné konjugované formy boli detegované v plazme, pričom kyselina bempedoová predstavovala väčšinu (46 %) hodnoty  $AUC_{0-48h}$  a jej glukuronid mal druhý najväčší podiel (30 %). ESP15228 a jeho glukuronid predstavovali 10 %, respektíve 11 % hodnoty  $AUC_{0-48h}$  v plazme.

Hodnoty  $C_{max}$  a AUC v rovnovážnom stave pre ekvipotentný aktívny metabolit (ESP15228) kyseliny bempedoovej u pacientov s hypercholesterolémiou dosahovali 3,0 (1,4) mikrogramov/ml, respektíve 54,1 (26,4) mikrogramov·h/ml. Na základe systémovej expozície a farmakokinetických vlastností ESP15228 pravdepodobne v malej miere prispel k celkovej klinickej aktivite kyseliny bempedoovej.

### *Ezetimib*

V predklinických štúdiách sa preukázalo, že ezetimib neindukuje enzýmy cytochrómu P450 metabolizujúce lieky. Medzi ezetimibom a liekmi, o ktorých je známe, že sú metabolizované cytochrómami P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 alebo N-acetyltransferázou, sa nepozorovali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie. Ezetimib je primárne metabolizovaný v tenkom čreve a pečeni glukuronidovou konjugáciou (reakcia 2. fázy) s následnou biliárnou exkréciou. U všetkých hodnotených druhov sa pozoroval minimálny oxidatívny metabolizmus (reakcia 1. fázy). Ezetimib a ezetimib-glukuronid sú hlavné zlúčeniny odvodené z lieku zistené v plazme, pričom ezetimib predstavuje približne 10 % až 20 % a ezetimib-glukuronid približne 80 % až 90 % celkového obsahu lieku v plazme. Ezetimib aj ezetimib-glukuronid sa z plazmy eliminujú pomaly, pričom existujú dôkazy o významnej enterohepatickej cirkulácii.

## Eliminácia

### *Kyselina bempedoová*

Klírens kyseliny bempedoovej v rovnovážnom stave (CL/F) stanovený z populačnej farmakokinetickej analýzy u pacientov s hypercholesterolémiou predstavoval 12,1 ml/min po podávaní jedenkrát denne; renálny klírens nezmenenej kyseliny bempedoovej predstavoval menej ako 2 % celkového klírnsu. Priemerný (SD) polčas kyseliny bempedoovej u ľudí bol 19 (10) hodín v rovnovážnom stave.

Po jednorazovom perorálnom podaní 240 mg kyseliny bempedoovej (1,3-násobok schválenej odporúčanej dávky) sa 62,1 % celkovej dávky (kyselina bempedoová a jej metabolity) vylúčilo močom, predovšetkým vo forme acyl-glukuronidového konjugátu kyseliny bempedoovej, a 25,4 % sa našlo v stolici. Menej ako 5 % podanej dávky sa spolu vylúčilo ako nezmenená kyselina bempedoová stolicou a močom.

### *Ezetimib*

Po perorálnom podaní <sup>14</sup>C-ezetimibu (20 mg) ľudským jedincom tvoril celkový ezetimib (ezetimib a ezetimib-glukuronid) približne 93 % celkovej rádioaktivity v plazme. Počas 10-dňového obdobia zberu sa zistilo približne 78 % podanej rádioaktivity v stolici a 11 % v moči. Po 48 hodinách nebolo možné žiadnu hladinu rádioaktivity v plazme zaznamenať. Polčas ezetimibu a ezetimib-glukuronidu je približne 22 hodín.

## Osobitné skupiny pacientov

### *Porucha funkcie obličiek*

#### Kyselina bempedoová

Farmakokinetika kyseliny bempedoovej sa hodnotila v populačnej farmakokinetickej analýze vykonanej na súhrnných údajoch zo všetkých klinických skúšaní (n = 2 261) s cieľom posúdiť renálnu funkciu na základe hodnoty AUC kyseliny bempedoovej v rovnovážnom stave, a vo farmakokinetickej štúdií s jednorazovou dávkou u jedincov s rôznym stupňom renálnej funkcie. V porovnaní s pacientmi s normálnou renálnou funkciou boli priemerné expozície kyseline bempedoovej 1,4-násobne vyššie u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (90 % PI: 1,3; 1,4) alebo 1,9-násobne vyššie u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (90 % PI: 1,7; 2,0) (pozri časť 4.4).

Informácie o pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené; v štúdií s jednotlivou dávkou sa hodnota AUC kyseliny bempedoovej zvýšila 2,4-násobne u pacientov (n = 5) so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Klinické štúdie lieku Nustendi nezahŕňali pacientov s ESRD na dialýze (pozri časť 4.4).

#### Ezetimib

Po jednorazovej 10 mg dávke ezetimibu u pacientov so závažným ochorením obličiek (n = 8; priemerný CrCl ≤ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sa priemerná hodnota AUC celkového ezetimibu v porovnaní so zdravými jedincami (n = 9) zvýšila približne 1,5-násobne. Tento výsledok sa nepovažuje za klinicky významný. Ďalší pacient v tejto štúdií (po transplantácii obličky, ktorý užíval viac liekov vrátane cyklosporínu) mal 12-násobne väčšiu expozíciu celkovému ezetimibu.

### *Porucha funkcie pečene*

Nustendi sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene, pretože účinky zvýšenej expozície ezetimibu nie sú známe.

#### Kyselina bempedoová

Farmakokinetika kyseliny bempedoovej a jej metabolitu (ESP15228) sa skúmala u pacientov s normálnou funkciou pečene alebo s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A alebo B podľa Childa-Pugha) po jednej dávke (n = 8/skupinu). V porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene sa priemerné hodnoty C<sub>max</sub> a AUC kyseliny bempedoovej znížili o 11 %, respektíve 22 % u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene a o 14 %, respektíve 16 % u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Nepredpokladá sa, že to vedie k nižšej účinnosti. Kyselina bempedoová sa neskúmala u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha).

#### Ezetimib

Po jednorazovej 10 mg dávke ezetimibu sa priemerná hodnota AUC celkového ezetimibu zvýšila približne 1,7-násobne u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) v porovnaní so zdravými jedincami. V 14-dňovej štúdií s viacerými dávkami (10 mg denne) u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) sa priemerná hodnota AUC celkového ezetimibu zvýšila približne 4-násobne na 1. a 14. deň v porovnaní so zdravými jedincami.

### *Ďalšie osobitné populácie*

#### Kyselina bempedoová

Z 3 621 pacientov liečených kyselinou bempedoovou v placebom kontrolovaných štúdiách bolo 2 098 (58 %) starších ako 65 rokov. Medzi týmito pacientmi a mladšími pacientmi sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti.



Farmakokinetika kyseliny bempedoovej nebola ovplyvnená vekom, pohlavím ani rasou. Telesná hmotnosť bola štatisticky významným kovariátom. Najnižší kvartil telesnej hmotnosti (< 73 kg) bol spojený s približne o 30 % vyššou expozíciou. Zvýšenie expozície nebolo klinicky významné a úpravy dávky na základe hmotnosti sa neodporúčajú.

### Ezetimib

#### Geriatrickí pacienti

V štúdií s viacerými dávkami ezetimibu podávaného v dávke 10 mg raz denne počas 10 dní boli koncentrácie celkového ezetimibu v plazme približne 2-násobne vyššie u starších zdravých jedincov ( $\geq 65$  rokov) ako u mladších jedincov. Zníženie hladiny LDL-C a bezpečnostný profil u starších jedincov a mladých jedincov liečených ezetimibom sú porovnateľné.

#### Pohlavie

Koncentrácie celkového ezetimibu v plazme sú u žien mierne vyššie (približne o 20 %) ako u mužov. Zníženie hladiny LDL-C a bezpečnostný profil u mužov a žien liečených ezetimibom sú porovnateľné.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Nustendi

Súbežné podávanie kyseliny bempedoovej s dávkami ezetimibu u potkanov pri systémovej celkovej expozícii > 50-krát vyššej než je klinická expozícia u ľudí nezmenilo toxikologický profil kyseliny bempedoovej ani ezetimibu. Kyselina bempedoová v kombinácii s ezetimibom nezmenila účinky na embryo-fetálny vývojový profil kyseliny bempedoovej ani ezetimibu.

### Kyselina bempedoová

V štandardnej sérii štúdií genotoxicity sa nezistil mutagénny ani klastogénny potenciál kyseliny bempedoovej. V celoživotných štúdiách karcinogenity na hlodavcoch zvýšila kyselina bempedoová výskyt hepatocelulárnych a folikulárnych nádorov štítnej žľazy u samcov potkanov a hepatocelulárnych nádorov u samcov myši. Keďže ide o bežné nádory pozorované v biologických testoch počas života hlodavcov a mechanizmus tumorigenézy je sekundárny vzhľadom na aktiváciu PPAR alfa špecifického pre hlodavce, nepredpokladá sa, že sa tieto nádory budú obdobne rizikovo vyskytovať u ľudí.

Zvýšená hmotnosť pečene a hepatocelulárna hypertrofia sa pozorovali iba u potkanov a boli čiastočne reverzibilné po 1-mesačnom zotavení pri dávke  $\geq 30$  mg/kg/deň alebo 4-násobku expozície u ľudí pri 180 mg. Reverzibilné neadverzné zmeny laboratórnych parametrov svedčiace o týchto hepatických účinkoch, pokles červených krviniek a koagulačných parametroch a zvýšenie obsahu dusíka a kreatinínu v moči sa pozorovali u oboch druhov pri tolerovaných dávkach. V rámci dlhodobých štúdií hodnota NOAEL pre nežiaducu odpoveď predstavovala v prípade potkanov 10 mg/kg/deň a bola spojená s expozíciou nižšou ako je expozícia u ľudí pri dávke 180 mg, a u opíc predstavovala 60 mg/kg/deň a bola spojená s 15-násobkom expozície u ľudí pri dávke 180 mg.

Kyselina bempedoová nebola teratogénna ani toxická pre embryá ani pre plody gravidných králikov pri dávkach do 80 mg/kg/deň alebo 12-násobku systémovej expozície u ľudí pri 180 mg. Gravidné potkany, ktorým bola počas organogenézy podaná kyselina bempedoová v dávkach 10, 30 a 60 mg/kg/deň, mali znížený počet životaschopných plodov a zníženú telesnú hmotnosť plodu pri dávke  $\geq 30$  mg/kg/deň alebo 4-násobku systémovej expozície u ľudí pri dávke 180 mg. Pri všetkých dávkach sa pri expozíciách pod systémovej expozíciou u ľudí pri 180 mg pozoroval zvýšený výskyt nálezov skeletu plodu (ohnutá lopatka a rebrá). V štúdií prenatalného a postnatalného vývinu sa u gravidných potkanov, ktorým bola počas gravidity a laktácie podávaná kyselina bempedoová v dávke 5, 10, 20 a 30 mg/kg/deň, pozorovali nežiaduce účinky na matku pri dávke  $\geq 20$  mg/kg/deň, zníženie počtu živých mláďat a prežitie mláďat, nežiaduce účinky na rast, učenie a pamäť mláďat pri dávke  $\geq 10$  mg/kg/deň, pri materskej expozícii dávke 10 mg/kg/deň, čo je menej ako je expozícia dávke 180 mg u ľudí.

Podávanie kyseliny bempedoovej samcom a samiciam potkanov pred párením a samiciam potkanovdo 7. dňa gravidity viedlo k zmenám estrálneho cyklu, zníženiu počtu žltých teliesok a uhniezdení pri dávke  $\geq 30$  mg/kg/deň bez vplyvu na fertilitu samcov alebo samíc alebo parametre spermií pri dávke 60 mg/kg/deň (4-násobok, respektíve 9-násobok systémovej expozície dávke 180 mg u ľudí).

### Ezetimib

V štúdiách na zvieratách zameraných na chronickú toxicitu ezetimibu sa nezistili škodlivé účinky na cieľové orgány. U psov liečených počas štyroch týždňov ezetimibom ( $\geq 0,03$  mg/kg/deň) sa koncentrácia cholesterolu v cystickej žlči zvýšila 2,5-krát až 3,5-krát. V jednoročnej štúdii na psoch, ktorým boli podávané dávky až do 300 mg/kg/deň, sa však nepozoroval zvýšený výskyt cholelitiázy ani iné hepatobiliárne účinky. Význam týchto údajov pre ľudí nie je známy. Litogénne riziko súvisiace s terapeutickým používaním ezetimibu sa nedá vylúčiť.

V štúdiách súbežného podávania ezetimibu a statínov boli pozorované v podstate rovnaké toxické účinky, aké sú typicky spájané so statínmi. Niektoré toxické účinky boli výraznejšie ako účinky pozorované pri liečbe statínmi v monoterapii. To sa pripisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakciám pri súbežnej liečbe. Myopatie sa u potkanov objavili až po expozícii dávkam, ktoré boli niekoľkonásobne vyššie ako ľudská terapeutická dávka (približne 20-násobok hladiny AUC pre statíny a 500- až 2 000-násobok hladiny AUC pre aktívne metabolity).

V sérii *in vivo* a *in vitro* testov nevykazoval ezetimib podávaný samostatne alebo v kombinácii so statínmi žiadny genotoxický potenciál. Dlhodobé testy karcinogenity ezetimibu boli negatívne.

Ezetimib nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov alebo samíc potkanov, ani sa nezistila jeho teratogenita u potkanov alebo králikov, ani nemal vplyv na prenatálny alebo postnatálny vývin. U gravidných potkanov a králikov, ktorým bolo podaných viac dávok 1 000 mg/kg/deň, prechádzal ezetimib cez placentárnu bariéru. Súbežné podávanie ezetimibu a statínov nebolo u potkanov teratogénne. U gravidných králikov sa pozoroval malý počet deformít skeletu (zrastené hrudné a kaudálne stavce, znížený počet kaudálnych stavcov). Súbežné podávanie ezetimibu a lovastatínu viedlo k embryoletálnym účinkom.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

laktóza, monohydrát  
celulóza, mikrokryštalická (E460)  
karboxymetylškrob A, sodná soľ  
hydroxypropylcelulóza (E463)  
stearát horečnatý (E470b)  
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E551)  
laurylsíran sodný (E487)  
povidón (K30) (E1201)

#### Filmová vrstva

čiasťočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203)  
mastenec (E553b)  
oxid titaničitý (E171)  
hliníkový lak indigokarmínu (E132)  
glycerol-monokaprylokaprát  
laurylsíran sodný (E487)  
hliníkový lak brilantnej modrej FCF (E133)

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

36 mesiacov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.  
Uchovávajúť v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Polyvinylchloridové (PVC)/PCTFE/hliníkové blistre.  
Veľkosti balenia po 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet.  
Polyvinylchloridové (PVC)/PCTFE/hliníkové blistre s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivých dávok.  
Veľkosti balenia po 10 × 1, 50 × 1 alebo 100 × 1 filmom obalená tableta.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Mníchov  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/20/1424/001 - 011

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 27/03/2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Nemecko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**



## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠIA ŠKATUĽA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Nustendi 180 mg/10 mg filmom obalené tablety  
kyselina bempedoová / ezetimib

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 180 mg kyseliny bempedoovej a 10 mg ezetimibu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

10 filmom obalených tabliet

14 filmom obalených tabliet

28 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

84 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

98 filmom obalených tabliet

100 filmom obalených tabliet

10 × 1 filmom obalená tableta

50 × 1 filmom obalená tableta

100 × 1 filmom obalená tableta

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 Mníchov,  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/20/1424/001 10 filmom obalených tabliet  
EU/1/20/1424/007 14 filmom obalených tabliet  
EU/1/20/1424/002 28 filmom obalených tabliet  
EU/1/20/1424/003 30 filmom obalených tabliet  
EU/1/20/1424/008 84 filmom obalených tabliet  
EU/1/20/1424/004 90 filmom obalených tabliet  
EU/1/20/1424/005 98 filmom obalených tabliet  
EU/1/20/1424/006 100 filmom obalených tabliet  
EU/1/20/1424/009 10 × 1 filmom obalená tableta  
EU/1/20/1424/010 50 × 1 filmom obalená tableta  
EU/1/20/1424/011 100 × 1 filmom obalená tableta

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Nustendi 180 mg/10 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Nustendi 180 mg/10 mg filmom obalené tablety  
kyselina bempedoová / ezetimib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Daiichi-Sankyo (logo)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Nustendi 180 mg/10 mg filmom obalené tablety kyselina bempedoová / ezetimib



**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Nustendi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Nustendi
3. Ako užívať Nustendi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Nustendi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Nustendi a na čo sa používa**

##### **Čo je Nustendi a ako pôsobí**

Nustendi je liek, ktorý znižuje hladinu „zlého“ cholesterolu (nazývaného aj „LDL-cholesterol“), druhu tuku, v krvi.

Nustendi obsahuje dve liečivá, ktoré znižujú cholesterol dvoma spôsobmi:

- kyselina bempedoová znižuje tvorbu cholesterolu v pečeni a zvyšuje odstraňovanie LDL-cholesterolu z krvi,
- ezetimib účinkuje v čreve tak, že znižuje množstvo cholesterolu vstrebávaného z potravy.

##### **Na čo sa Nustendi používa**

Nustendi sa podáva dospelým s primárnou hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou, čo sú stavy, ktoré spôsobujú vysokú hladinu cholesterolu v krvi. Podáva sa ako doplnok k diéte na zníženie hladiny cholesterolu.

Nustendi sa podáva:

- ak spolu s ezetimibom užívate statín (napríklad simvastatín, bežne používaný liek, ktorý lieči vysokú hladinu cholesterolu), ktorý u vás dostatočne neznižuje hladinu LDL-cholesterolu,
- ak užívate ezetimib, ktorý u vás dostatočne neznižuje hladinu LDL-cholesterolu,
- na nahradenie kyseliny bempedoovej a ezetimibu, ak ste tieto lieky užívali vo forme samostatných tabliet.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Nustendi

### Neužívajte Nustendi

- ak ste alergický na kyselinu bempedoovú, ezetimib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste tehotná,
- ak dojčíte,
- ak užívate viac ako 40 mg simvastatínu denne (ďalší liek používaný na zníženie hladiny cholesterolu),
- spolu so statínom, ak máte v súčasnosti problémy s pečeňou.
- Nustendi obsahuje ezetimib. Ak sa Nustendi podáva spolu so statínom, prečítajte tiež informácie o ezetimibe v písomnej informácii pre používateľa pre tento konkrétny statín.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Nustendi, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak ste mali niekedy dnu,
- ak máte závažné problémy s obličkami,
- ak máte stredne závažné alebo závažné problémy s pečeňou. V tomto prípade sa Nustendi neodporúča.

Váš lekár vám možno urobí krvné testy predtým, ako začnete užívať Nustendi so statínom. Služi to na kontrolu toho, ako dobre funguje vaša pečeň.

### Deti a dospelí

Nepodávajte Nustendi deťom a dospelým mladším ako 18 rokov. Použitie lieku Nustendi sa v tejto vekovej skupine neskúmalo.

### Iné lieky a Nustendi

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Informujte svojho lekára najmä o tom, ak užívate lieky s obsahom ktoréhokoľvek z týchto liečiv:

- atorvastatín, fluvastatín, pitavastatín, pravastatín, rosuvastatín, simvastatín (používané na zníženie hladiny cholesterolu, známe ako statíny).  
Pri užívaní statínu a lieku Nustendi sa môže zvýšiť riziko ochorenia svalov. Ihneď informujte svojho lekára o akejkoľvek nevysvetliteľnej bolesti svalov, citlivosti alebo slabosti.
- bosentan (používa sa na liečbu ochorenia nazývaného pulmonárna arteriálna hypertenzia),
- fimasartan (používa sa na liečbu vysokého krvného tlaku a zlyhávania srdca),
- asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voxilaprevir (používajú sa na liečbu hepatitídy typu C),
- fenofibrát (takisto sa používa na zníženie cholesterolu).  
K dispozícii nie sú žiadne informácie o účinkoch používania lieku Nustendi s liekmi na zníženie cholesterolu nazývanými fibráty.
- cyklosporín (často používaný u pacientov po transplantácii orgánu),
- kolestyramín (takisto sa používa na zníženie cholesterolu), pretože ovplyvňuje spôsob, akým ezetimib účinkuje,
- lieky na prevenciu krvných zrazenín, ako sú warfarín, ako aj acenokumarol, fluindión a fenprokumón.

## **Tehotenstvo a dojčenie**

Neužívajte tento liek, ak ste tehotná, ak sa snažíte otehotnieť alebo ak si myslíte, že ste tehotná, pretože existuje možnosť, že by mohol poškodiť nenarodené dieťa. Ak otehotníte počas užívania tohto lieku, okamžite kontaktujte svojho lekára a prestaňte Nustendi užívať.

- **Tehotenstvo**

Pred začatím liečby musíte potvrdiť, že nie ste tehotná a že používate účinnú antikoncepciu, ako vám odporučil lekár. Ak používate antikoncepčné tablety a máte hnačku alebo vraciate dlhšie ako 2 dni, musíte používať alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. prezervatívy, pesar) počas 7 dní po odznení príznakov.

Ak sa po začatí liečby liekom Nustendi rozhodnete, že chcete otehotnieť, povedzte to svojmu lekárovi, pretože bude potrebné zmeniť vašu liečbu.

- **Dojčenie**

Ak dojčíte, neužívajte Nustendi, pretože nie je známe, či Nustendi prechádza do mlieka.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nustendi má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Niektorí ľudia však môžu po užití lieku Nustendi pociťovať závraty. Ak si myslíte, že vaša schopnosť reagovať je znížená, vyhnite sa vedeniu vozidiel alebo obsluhovaniu strojov.

## **Nustendi obsahuje laktózu a sodík**

Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako užijete tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Nustendi**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta jedenkrát denne.

Ak užívate kolestyramín, vezmite si Nustendi najmenej 2 hodiny pred užitím alebo najmenej 4 hodiny po užití kolestyramínu.

Tabletu prehltajte celú s jedlom alebo medzi jedlami.

### **Ak užijete viac lieku Nustendi, ako máte**

Ihneď kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

### **Ak zabudnete užiť Nustendi**

Ak zistíte, že ste zabudli:

- užiť dávku počas dňa, užite vynechanú dávku a ďalšiu dávku užite v obvyklom čase na nasledujúci deň.
- užiť dávku z predchádzajúceho dňa, užite tabletu v obvyklom čase a nenahrádzajte vynechanú dávku.



## **Ak prestanete užívať Nustendi**

Neprestaňte užívať Nustendi bez súhlasu lekára, pretože hladina cholesterolu sa u vás môže znovu zvýšiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

**Ihneď kontaktujte svojho lekára**, ak máte niektorý z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov (frekvencia nie je známa):

- bolesť alebo slabosť svalov,
- žltkastá koža a oči, bolesť brucha, tmavý moč, opuchnuté členky, znížená chuť do jedla a pocit únavy, čo by mohli byť prejavy problémov s pečeňou,
- alergické reakcie vrátane vyrážky a žihľavky; vystúpená červená vyrážka, niekedy s léziami v tvare terča (multiformný erytém),
- žlčové kamene alebo zápal žlčníka (ktoré môžu spôsobiť bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie), zápal pankreasu, často sprevádzaný silnou bolesťou brucha,
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré môže spôsobiť modriny/krvácanie (trombocytopénia).

Ďalšie vedľajšie účinky sa môžu vyskytovať v týchto frekvenciách:

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- znížený počet červených krviniek (anémia),
- znížená hladina hemoglobínu (proteín v červených krvinkách, ktorý prenáša kyslík),
- zvýšené hladiny kyseliny močovej v krvi, dna,
- znížená chuť do jedla,
- závraty, bolesť hlavy,
- vysoký krvný tlak,
- kašeľ,
- zápcha, hnačka, bolesť brucha,
- nevoľnosť,
- sucho v ústach,
- nadúvanie brucha a plynatosť, zápal sliznice žalúdka (gastritída),
- výsledky krvných testov poukazujúce na abnormality pečene,
- svalové kŕče, bolesť svalov, bolesť v pleciach, nohách alebo rukách, bolesť chrbta, krvný test poukazujúci na zvýšenú hladinu kreatínkinázy (laboratórny test poškodenia svalov), slabosť svalov, bolesť kĺbov (artralgia),
- zvýšenie kreatinínu a močovínového dusíka v krvi (laboratórne testy funkcie obličiek),
- nezvyčajná únava alebo slabosť.

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- návaly horúčavy,
- bolesť v hornej časti žalúdka, pálenie záhy, poruchy trávenia,
- svrbenie,
- opuch nôh alebo rúk,
- bolesť krku, bolesť hrudníka, bolesť,
- znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie (meradlo fungovania obličiek).

**Neznáme** (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- pocit brnenia,
- depresia,
- dýchavičnosť.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Nustendi**

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Nustendi obsahuje**

- Liečivá sú kyselina bempedoová a ezetimib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 180 mg kyseliny bempedoovej a 10 mg ezetimibu.
- Ďalšie zložky sú:
  - laktóza, monohydrát (pozri koniec časti 2: „Nustendi obsahuje laktózu a sodík“),
  - celulóza, mikrokryštalická (E460),
  - karboxymetylškrob A, sodná soľ (pozri koniec časti 2: „Nustendi obsahuje laktózu a sodík“),
  - hydroxypropylcelulóza (E463),
  - stearát horečnatý (E470b),
  - oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E551),
  - laurylsíran sodný (E487) (pozri koniec časti 2: „Nustendi obsahuje laktózu a sodík“),
  - povidón (K30) (E1201),
  - čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203), mastenec (E553b), oxid titaničitý (E171), hliníkový lak indigokarmínu (E132), glycerol monokaprylokaprát, hliníkový lak brilantnej modrej FCF (E133).

### **Ako vyzerá Nustendi a obsah balenia**

Filmom obalené tablety sú modré oválne, s vyrazeným nápisom „818“ na jednej strane a „ESP“ na druhej strane. Rozmery tablety: 15 mm × 7 mm × 5 mm.

Nustendi sa dodáva v plastových/hliníkových blistroch v škatuliach po 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet alebo v jednodávkových blistroch v škatuliach, obsahujúcich 10 × 1, 50 × 1 alebo 100 × 1 filmom obalenú tabletu.

Na trh vo vašej krajine nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Mníchov  
Nemecko

**Výrobca**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>.