

PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU



1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nustendi 180 mg/10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje acidum bempedoicum 180 mg a ezetimibum 10 mg.

Pomocná látka / pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta 180 mg/10 mg obsahuje 71,6 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Modré oválné potahované tablety o rozměrech přibližně 15,00 mm × 7,00 mm × 5,00 mm s vyraženým číslem „818“ na jedné straně a označením „ESP“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Nustendi je indikován k léčbě dospělých s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií, jako doplněk diety:

- v kombinaci se statiny u pacientů neschopných dosáhnout cílové hladiny LDL-C pomocí maximální tolerované dávky statinu spolu s ezetimibem (viz body 4.2, 4.3 a 4.4),
- samostatně u pacientů, kteří buď mají statinovou intoleranci, nebo je u nich některý statin kontraindikován, a nejsou schopni dosáhnout cílové hladiny cholesterolu s lipoproteiny o nízké hustotě (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) pouze pomocí ezetimibu,
- u pacientů již léčených kombinací kyseliny bempedoové a ezetimibu jako samostatných tablet se statinem nebo bez něj.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Nustendi je jedna potahovaná tableta 180 mg/10 mg denně.

Podávání společně se sekvstranty žlučových kyselin

Dávka přípravku Nustendi má být podávána buď alespoň 2 hodiny před, nebo alespoň 4 hodiny po podání sekvstrantu žlučových kyselin.

Souběžná léčba simvastatinem

Je-li přípravek Nustendi podáván souběžně se simvastatinem, dávka simvastatinu má být omezena na 20 mg denně (nebo 40 mg denně u pacientů se závažnou hypercholesterolemií a vysokým rizikem

kardiovaskulárních komplikací, kteří nedosahují svých léčebných cílů na nižších dávkách a u nichž se očekává, že přínosy převáží nad potenciálními riziky (viz body 4.4 a 4.5).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů není vyžadována žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná. Co se týče pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako odhadovaná míra glomerulární filtrace [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²), jsou k dispozici jen omezené údaje, a u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (*end-stage renal disease*, ESRD) na dialýze nebyla léčba kyselinou bempedoovou zkoumána. U těchto pacientů při podávání přípravku Nustendi může být vyžadováno zvýšené sledování nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A podle Childa-Pugha) není úprava dávky nutná. Léčba přípravkem Nustendi se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou (třída B podle Childa-Pugha) nebo těžkou (třída C podle Childa-Pugha) poruchou funkce jater, jelikož účinky zvýšené expozice ezetimibu nejsou známy (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Nustendi u dětí mladších 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Potahované tablety mají být podávány perorálně spolu s jídlem nebo bez něj. Tablety se polykají celé.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství (viz bod 4.6).
- Kojení (viz bod 4.6).
- Souběžné užívání simvastatinu > 40 mg denně (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).
- Podávání přípravku Nustendi společně se statiny je kontraindikováno u pacientů s aktivním onemocněním jater nebo neobjasněnými přetrvávajícími zvýšeními hladin sérových aminotransferáz.
- Je-li přípravek Nustendi podáván společně se statinem, věnujte prosím pozornost souhrnu údajů o přípravku pro danou statinovou terapii.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Potenciální riziko myopatie při souběžném používání statinů

Kyselina bempedoová zvyšuje koncentraci statinů v plazmě (viz bod 4.5). Statiny v ojedinělých případech mohou způsobit myopatii. Ve vzácných případech může mít myopatie formu rhabdomyolýzy s akutním selháním ledvin nebo bez něj jako následek myoglobinurie a může vést k úmrtí. Po uvedení ezetimibu na trh byly hlášeny velmi vzácné případy myopatie a rhabdomyolýzy. Většina pacientů, u nichž se rozvinula rhabdomyolýza, užívala souběžně s ezetimibem statin.

U pacientů, kterým je přípravek Nustendi podáván jako doplňková terapie statinu, je třeba sledovat výskyt nežádoucích účinků spojených s užíváním vysokých dávek statinů. Všichni pacienti, kterým je přípravek Nustendi podáván spolu se statinem, mají být informováni o potenciálním zvýšeném riziku myopatie a mají být instruováni, aby ihned hlásili jakoukoli neobjasněnou svalovou bolest, citlivost nebo slabost. Pokud se tyto symptomy vyskytnou v době, kdy pacient souběžně podstupuje léčbu

přípravkem Nustendi a statinem, je namístež zvážít podávání nižší maximální dávky daného statinu nebo alternativního statinu nebo ukončení podávání přípravku Nustendi a zahájení alternativní terapie ke snížení hladiny lipidů, přičemž je zároveň třeba pečlivě monitorovat hladiny lipidů a nežádoucí reakce. Je-li myopatie potvrzena na základě hladiny kreatinfosfokinázy (*creatine phosphokinase*, CPK) $> 10 \times$ horní hranice normálu (*upper limit of normal*, ULN), podávání přípravku Nustendi a jakéhokoli souběžně užívaného statinu je třeba neprodleně ukončit.

Myositida s hladinou CPK $> 10 \times$ ULN byla u léčby kyselinou bempedoovou se základní terapií 40 mg simvastatinu hlášena vzácně. Souběžně s přípravkem Nustendi se nemají užívat dávky simvastatinu > 40 mg (viz body 4.2 a 4.3).

Zvýšení sérové hladiny kyseliny močové

Kyselina bempedoová může zvyšovat sérovou hladinu kyseliny močové v důsledku inhibice renálního tubulárního OAT2, může způsobovat nebo zhoršovat hyperurikemii a vyvolávat dnu u pacientů s anamnézou dny nebo predispozicí k ní (viz bod 4.8). Léčba přípravkem Nustendi má být ukončena, jestliže se u pacienta projeví hyperurikemie doprovázená symptomy dny.

Zvýšené hodnoty jaterních enzymů

V klinických hodnoceních byla při užívání kyseliny bempedoové hlášena zvýšení hladin jaterních enzymů alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) $> 3 \times$ ULN. Tato zvýšení byla asymptomatická a nebyla asociována se zvýšením bilirubinu $\geq 2 \times$ ULN ani s cholestázou a při pokračující léčbě nebo po ukončení léčby se hladina vrátila na výchozí úroveň. V kontrolovaném hodnocení souběžného podání bylo u pacientů užívajících ezetimib společně se statinem pozorováno následné zvýšení hladiny aminotransferázy ($\geq 3 \times$ ULN). Při zahájení léčby mají být provedeny testy jaterních funkcí. Léčba přípravkem Nustendi má být ukončena, jestliže zvýšená hladina aminotransferáz $> 3 \times$ ULN přetrvává (viz body 4.3 a 4.8).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) jsou s terapií kyselinou bempedoovou omezené zkušenosti a u pacientů s ESRD na dialýze nebyla léčba kyselinou bempedoovou zkoumána (viz bod 5.2). U těchto pacientů může být při podávání přípravku Nustendi vyžadováno dodatečné sledování nežádoucích účinků.

Porucha funkce jater

Z důvodů neznámých účinků zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (třídy B a C podle Childa-Pugha) se u těchto pacientů léčba přípravkem Nustendi nedoporučuje (viz bod 5.2).

Fibráty

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného společně s fibráty nebyla stanovena. Pokud u pacienta užívajícího přípravek Nustendi a fenofibrát existuje podezření na cholelitiázu, je indikováno vyšetření žlučníku a léčba má být ukončena (viz body 4.5 a 4.8).

Cyklosporin

U pacientů užívajících cyklosporin je při zahájení léčby přípravkem Nustendi třeba postupovat s opatrností. U pacientů užívajících přípravek Nustendi a cyklosporin má být monitorována koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.5).

Antikoagulancia

U pacientů užívajících warfarin, jiné kumarinové antikoagulancium nebo fluindion je v případě nasazení přípravku Nustendi třeba náležitě monitorovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR) (viz bod 4.5).

Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci. Patientky je třeba instruovat, aby ukončily užívání přípravku Nustendi ještě před zastavením antikoncepčních opatření, jestliže plánují otěhotnět.

Pomocné látky

Přípravek Nustendi obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 180 mg/10 mg potahované tabletě (denní dávce), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné specifické studie farmakokinetických lékových interakcí přípravku Nustendi. Lékové interakce, ke kterým může při užívání přípravku Nustendi docházet, odpovídají lékovým interakcím, které byly identifikovány v rámci studií s kyselinou bempedoovou nebo ezetimibem.

Účinek jiných léčivých přípravků na jednotlivé složky přípravku Nustendi

Fibráty

Souběžné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu mírně zvyšovalo celkovou koncentraci ezetimibu (přibližně $1,5 \times$ v případě fenofibrátu a $1,7 \times$ u gemfibrozilu). Fenofibrát může zvyšovat vylučování cholesterolu do žluči a vést ke cholelitiáze. V preklinické studii na psech ezetimib zvyšoval hladinu cholesterolu ve žlučnickové žluči (viz bod 5.3). Nelze vyloučit, že terapeutické užívání přípravku Nustendi s sebou může nést riziko tvorby žlučových kamenů.

Pokud u pacienta užívajícího přípravek Nustendi a fenofibrát existuje podezření na cholelitiázu, je indikováno vyšetření žlučníku a je třeba zvážit alternativní terapii ke snížení hladiny lipidů (viz bod 4.4).

Cyklosporin

Ve studii osmi pacientů po transplantaci ledvin s clearance kreatininu > 50 ml/min, jimž byla podávána stabilní dávka cyklosporinu, vedlo podání jedné 10 mg dávky ezetimibu k 3,4násobnému (rozmezí $2,3 \times$ až $7,9 \times$) zvýšení průměrné plochy pod křivkou (AUC) celkového ezetimibu ve srovnání se zdravou kontrolní populací v další studii užívající pouze ezetimib ($n=17$). V jiné studii pacient po transplantaci ledvin s těžkou poruchou funkce ledvin, kterému byl podáván cyklosporin a několik dalších léčivých přípravků vykazoval 12násobně vyšší expozici celkovému ezetimibu ve srovnání se souběžnou kontrolní skupinou pacientů, kterým byl podáván pouze ezetimib. Ve dvoufázové překřížené studii dvanácti zdravých subjektů denní podávání 20 mg ezetimibu po dobu 8 dní při podání jedné 100 mg dávky cyklosporinu v 7. dni vedlo k průměrnému 15% zvýšení AUC cyklosporinu (rozmezí 10% pokles až 51% zvýšení) ve srovnání s podáním jedné 100 mg dávky cyklosporinu samostatně. Kontrolovaná studie účinku souběžně podávaného ezetimibu při expozici pacientů po transplantaci ledvin cyklosporinu nebyla provedena. U pacientů, kterým je podáván cyklosporin, je při zahájení léčby přípravkem Nustendi třeba postupovat s opatrností. U pacientů, kterým je podáván přípravek Nustendi a cyklosporin má být monitorována koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.4).

Cholestyramin

Souběžné podávání cholestyraminu snížilo průměrnou AUC celkového ezetimibu (ezetimibu a glukuronid ezetimibu) přibližně o 55 %. Postupné snižování hladiny cholesterolu lipoproteinu o nízké hustotě (LDL-C) po nasazení přípravku Nustendi k cholestyraminu může být v důsledku této interakce méně výrazné (viz bod 4.2).

Lékové interakce zprostředkované přenašeči

In vitro studie lékových interakcí naznačují, že kyselina bempedoová, a to ani ve formě svých aktivních metabolitů a glukuronidů, není substrátem běžně známých lékových přenašečů s výjimkou glukuronidu kyseliny bempedoové, který je substrátem OAT3.

Probenecid

Probenecid, inhibitor konjugace glukuronidu, byl zkoumán za účelem vyhodnocení potenciálního účinku těchto inhibitorů na farmakokinetiku kyseliny bempedoové. Podávání 180 mg kyseliny bempedoové spolu s probenecidem v ustáleném stavu vedlo k 1,7násobnému zvýšení AUC kyseliny bempedoové a 1,9násobnému zvýšení AUC aktivního metabolitu kyseliny bempedoové (ESP15228). Tato zvýšení nebyla klinicky významná a nemají vliv na doporučené dávkování.

Účinky jednotlivých složek přípravku Nustendi na jiné léčivé přípravky

Statiny

Farmakokinetické interakce mezi kyselinou bempedoovou 180 mg a simvastatinem 40 mg, atorvastatinem 80 mg, pravastatinem 80 mg a rosuvastatinem 40 mg byly vyhodnoceny v rámci klinických hodnocení. Podání jednorázové dávky simvastatinu 40 mg s kyselinou bempedoovou 180 mg v ustáleném stavu vedlo k 2násobnému zvýšení expozice kyselině simvastatinu. Při podávání spolu s kyselinou bempedoovou 180 mg bylo zaznamenáno 1,4násobné až 1,5násobné zvýšení AUC atorvastatinu, pravastatinu a rosuvastatinu (podaných v jednorázových dávkách) a/nebo jejich významných metabolitů. Výraznější zvýšení bylo pozorováno v případech, kdy byly tyto statiny podány spolu se supratherapeutickou dávkou kyseliny bempedoové 240 mg (viz bod 4.4).

Při souběžném podání ezetimibu s atorvastatinem, simvastatinem, pravastatinem, lovastatinem, fluvastatinem ani rosuvastatinem nebyly zaznamenány žádné klinicky významné farmakokinetické reakce.

Lékové interakce zprostředkované přenašeči

Kyselina bempedoová a její glukuronid v klinicky relevantních koncentracích slabě inhibují OATP1B1 a OATP1B3. Podávání přípravku Nustendi společně s léčivými přípravky, které jsou substráty OATP1B1 nebo OATP1B3 (tj. bosentan, fimasartan, asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voxilaprevir a statiny jako atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin a simvastatin [viz bod 4.4]) může vést ke zvýšení koncentrace těchto léčivých přípravků v plazmě.

Kyselina bempedoová *in vitro* inhibuje OAT2, což může být mechanismus zodpovědný za mírné zvýšení hladiny sérového kreatininu a kyseliny močové (viz bod 4.8). Inhibice OAT2 kyselinou bempedoovou může také potenciálně zvyšovat plazmatickou koncentraci léčivých přípravků, které jsou substráty OAT2. Kyselina bempedoová může v klinicky relevantních koncentracích také slabě inhibovat OAT3.

Antikoagulancia

Souběžné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) nemělo nijak významný účinek na biologickou dostupnost warfarinu a protrombinový čas ve studii dvanácti zdravých dospělých mužů. Po uvedení přípravku na trh byl nicméně hlášen zvýšený INR u pacientů, u nichž byl ezetimib doplněn k léčbě warfarinem nebo fluindionem.

U pacientů užívajících warfarin, jiné kumarinové antikoagulantium nebo fluindion je v případě nasazení přípravku Nustendi třeba náležitě monitorovat INR (viz bod 4.4).

Další zkoumané interakce

Kyselina bempedoová neměla žádný účinek na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv norethisteronu/ethinylestradiolu. V klinických studiích interakcí neměl ezetimib žádný účinek na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv ethinylestradiolu a levonorgestrelu. Kyselina bempedoová nemá žádný účinek na farmakokinetiku ani farmakodynamiku metforminu.

V klinických studiích interakcí neměl ezetimib při souběžném podávání žádný účinek na farmakokinetiku dapsonu, dextrometorfanu, digoxinu, glipizidu, tolbutamidu ani midazolamu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání přípravku Nustendi v průběhu těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Údaje o podávání přípravku Nustendi těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie s kyselinou bempedoovou na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Jelikož kyselina bempedoová snižuje syntézu cholesterolu a potenciálně také dalších derivátů cholesterolu potřebných k normálnímu vývoji plodu, při podávání těhotným ženám může přípravek Nustendi vést k poškození plodu. Podávání přípravku Nustendi je třeba ukončit ještě před početím nebo jakmile je těhotenství rozpoznáno (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musejí během léčby používat účinná antikoncepční opatření (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda se kyselina bempedoová / metabolity nebo ezetimib / metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Vzhledem k potenciálním závažným nežádoucím účinkům by ženy užívající přípravek Nustendi neměly kojit své dítě. Podávání přípravku Nustendi je během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Nustendi na lidskou fertilitu. Na základě studií na zvířatech se nepředpokládá, že by přípravek Nustendi měl účinek na reprodukci či fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Nustendi má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení nebo obsluhování strojů je třeba brát na vědomí, že při užívání kyseliny bempedoové a ezetimibu byla hlášena závrať (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou hyperurikemie (4,7 %) a zácpa (4,7 %).

Ve sdružených placebem kontrolovaných klinických hodnoceních kyseliny bempedoové byla léčba ukončena u více pacientů užívajících kyselinu bempedoovou oproti těm užívajícím placebo z důvodů svalových křečí (0,7 % oproti 0,3 %), průjmu (0,5 % oproti < 0,1 %), bolesti končetin (0,4 % oproti 0)

a nevolnosti (0,3 % oproti 0,2 %), třebaže rozdíly mezi kyselinou bempedoovou a placebem nebyly významné.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s přípravkem Nustendi podle třídy orgánových systémů a frekvence výskytu. Jsou zde uvedeny i veškeré další nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s bempedoovou kyselinou a ezetimibem za účelem poskytnutí komplexnějšího profilu nežádoucích účinků přípravku Nustendi.

Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Kategorie frekvence
Nežádoucí účinky přípravku Nustendi		
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie Pokles hladiny hemoglobinu	Časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperurikemie ^a	Časté
	Snížená chuť k jídlu	Časté
Poruchy nervového systému	Závrať Bolest hlavy	Časté
Cévní poruchy	Hypertenze	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Časté
Gastrointestinální poruchy	Zácpa Průjem Bolest břicha Nauzea Sucho v ústech Nadýmání Gastritida	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené hodnoty testů jaterních funkcí ^b	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad Svalové křeče Myalgie Bolest končetin Bolest kloubů	Časté
Poruchy ledvin a močových cest	Zvýšená hladina kreatininu v krvi	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava Astenie	Časté
Další nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s kyselinu bempedoovou		
Poruchy metabolismu a výživy	Dna	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy	Časté
	Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy	Méně časté

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Kategorie frekvence
Poruchy ledvin a močových cest	Zvýšení hladiny močoviny v krvi Snížená glomerulární filtrace	Méně časté
Další nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s ezetimibem		
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie	Není známo
Poruchy imunitního systému	Přecitlivělost, včetně vyrážky, kopřivky, anafylaxe a angioedému	Není známo
Psychiatrické poruchy	Deprese	Není známo
Poruchy nervového systému	Parestázie ^c	Není známo
Cévní poruchy	Návaly horka	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Dyspepsie Gastroezofageální refluxní choroba	Méně časté
	Pankreatitida	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy Zvýšení hladiny gama-glutamyltransferázy	Méně časté
	Hepatitida Cholelitiáza Cholecystitida	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Svědění ^c	Méně časté
	Erythema multiforme	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Zvýšená hladina CPK v krvi	Časté
	Bolest krku Svalová slabost ^c	Méně časté
	Myopatie/rhabdomyolýza	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest na hrudi Bolest Periferní edém ^c	Méně časté

- Hyperurikemie zahrnuje hyperurikemii a zvýšení hladiny kyseliny močové
- Zvýšené testy jaterních funkcí zahrnují zvýšené testy jaterních funkcí a abnormální testy jaterních funkcí
- Nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s ezetimibem podávaným společně se statinem

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšení sérové hladiny kyseliny močové

Užívání přípravku Nustendi zvyšuje hladinu sérové kyseliny močové, potenciálně v důsledku inhibice renálního tubulárního OAT2 (viz bod 4.5). Při užívání přípravku Nustendi bylo ve 12. týdnu pozorováno průměrné zvýšení hladiny kyseliny močové o 0,6 mg/dl (35,7 mikromolu/l) oproti výchozí hodnotě. Ke zvýšení sérové hladiny kyseliny močové obvykle docházelo v prvních 4 týdnech léčby a po ukončení léčby se hladina vrátila na výchozí hodnotu. Dna při užívání přípravku Nustendi nebyla hlášena. Ve spojeném placebem kontrolovaném klinickém hodnocení kyseliny bempedoové byla dna hlášena u 1,4 % pacientů léčených kyselinou bempedoovou a 0,4 % pacientů léčených placebem. V obou léčených skupinách byla u pacientů, u kterých byla hlášena dna, větší pravděpodobnost anamnézy dny a/nebo výchozí hladiny kyseliny močové nad horní hranici normálu (ULN) (viz bod 4.4).

Účinky na sérový kreatinin a dusík močoviny v krvi

Užívání přípravku Nustendi zvyšuje hladiny sérového kreatininu a dusíku močoviny v krvi (BUN). Při užívání přípravku Nustendi bylo ve 12. týdnu pozorováno průměrné zvýšení hladiny sérového kreatininu o 0,02 mg/dl (1,8 mikromolu/l) a průměrné zvýšení hladiny BUN o 2,7 mg/dl (1,0 mmol/l) oproti výchozí hodnotě. K elevaci hladin sérového kreatininu a BUN obvykle docházelo v prvních 4 týdnech léčby, poté hladina zůstávala stabilní a po ukončení léčby se vrátila na výchozí hodnotu.

Pozorovaná elevace sérového kreatininu může souviset s inhibicí renální tubulární sekrece kreatininu závislé na OAT2 kyselinou bempedoovou (viz bod 4.5), která představuje interakci mezi léčivým přípravkem a endogenním substrátem a není zjevné, že by indikovala zhoršení funkce ledvin. Tento účinek je třeba zvážit při interpretaci změn odhadované clearance kreatininu u pacientů léčených přípravkem Nustendi, obzvláště pak u pacientů, jejichž onemocnění nebo užívaný léčivý přípravek vyžadují monitorování odhadované clearance kreatininu.

Zvýšené hladiny jaterních enzymů

Elevace hladin jaterních aminotransferáz (AST a/nebo ALT) $\geq 3 \times \text{ULN}$ byly hlášeny u 2,4 % pacientů léčených přípravkem Nustendi oproti žádným pacientům na placebo. Ve čtyřech kontrolovaných klinických hodnoceních kyseliny bempedoové byla incidence elevací ($\geq 3 \times \text{ULN}$) jaterních aminotransferáz (AST a/nebo ALT) 0,7 % u pacientů léčených kyselinou bempedoovou a 0,3 % u pacientů léčených placebem. V kontrolovaném klinickém hodnocení kombinace ezetimibu nasazeného souběžně se statinem byla incidence následných elevací ($\geq 3 \times \text{ULN}$) jaterních aminotransferáz 1,3 % u pacientů léčených ezetimibem podávaným spolu se statiny a 0,4 % u pacientů léčených pouze statiny. Zvýšení hladiny aminotransferáz při podávání kyseliny bempedoové či ezetimibu nebylo asociováno s dalšími důkazy jaterní dysfunkce (viz bod 4.4).

Pokles hladiny hemoglobinu

Ve spojených placebem kontrolovaných hodnoceních s kyselinou bempedoovou byl pozorován pokles hemoglobinu oproti výchozí hladině $\geq 20 \text{ g/l}$ a pod spodní hranici normálu (*lower limit of normal*, LLN) u 4,6 % pacientů ve skupině léčené kyselinou bempedoovou ve srovnání s 1,9 % pacientů na placebo. Pokles hladiny hemoglobinu o více než 50 g/l a pod LLN byl hlášen u stejného podílu pacientů ve skupinách léčených kyselinou bempedoovou i placebem (0,2 % oproti 0,2%). K poklesu hemoglobinu obvykle docházelo v prvních 4 týdnech léčby a po ukončení léčby se vrátil na výchozí hodnotu. U pacientů, jejichž výchozí hodnota hemoglobinu byla normální, mělo 1,4 % ve skupině s kyselinou bempedoovou a 0,4 % ve skupině s placebem hodnotu hemoglobinu pod LLN. Anémie byla hlášena u 2,5 % pacientů léčených kyselinou bempedoovou a 1,6 % pacientů léčených placebem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování je třeba zahájit symptomatickou léčbu pacienta a dle potřeby zavést podpůrná opatření.

Kyselina bempedoová

V rámci klinického hodnocení byly subjektům podávány dávky až do 240 mg/den (1,3násobek schválené doporučené dávky) bez známek toxicity limitující dávku. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky při expozici až 14krát vyšší než u pacientů léčených kyselinou bempedoovou v dávce 180 mg denně.

Ezetimib

V klinických studiích podávání ezetimibu 50 mg/den 15 zdravým subjektům až po dobu 14 dnů nebo 40 mg/den 18 pacientům s primární hypercholesterolemií až po dobu 56 dnů nevedlo ke zvýšení podílu nežádoucích účinků. U zvířat nebyla pozorována žádná toxicita po podání jednorázové dávky ezetimibu 5 000 mg/kg potkanům a myším a 3 000 mg/kg psům.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky upravující hladinu lipidů v kombinaci s jinými léčivy, ATC kód: C10BA10

Mechanismus účinku

Přípravek Nustendi obsahuje kyselinu bempedoovou a ezetimib, dvě složky snižující hladinu LDL-C se vzájemně komplementárními mechanismy účinku. Přípravek Nustendi snižuje zvýšenou hladinu LDL-C prostřednictvím dvojité inhibice syntézy cholesterolu v játrech a absorpce cholesterolu ve střevě.

Kyselina bempedoová

Kyselina bempedoová je inhibitor adenosintrifosfát citrát lyázy (ACL) snižující hladinu LDL-C prostřednictvím inhibice syntézy cholesterolu v játrech. ACL je upstream enzym 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktázy v dráze biosyntézy cholesterolu. Kyselina bempedoová vyžaduje aktivaci koenzymu A (CoA) acyl-CoA syntetázou 1 s velmi dlouhým řetězcem (ACSVL1) na ETC-1002-CoA. ACSVL1 je vylučována primárně játry a ne kosterním svalstvem. Inhibice ACL ETC-1002-CoA vede k snížené syntéze cholesterolu v játrech a snižuje hladinu LDL-C v krvi prostřednictvím up regulace receptorů lipoproteinů o nízké hustotě. Inhibice ACL pomocí ETC-1002-CoA navíc vede k souběžné supresi biosyntézy mastných kyselin v játrech.

Ezetimib

Ezetimib snižuje hladinu cholesterolu v krvi tím, že inhibuje absorpci cholesterolu tenkým střevem. Molekulárním cílem ezetimibu je podle všeho přenašeč sterolů Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), který se podílí na vstřebávání cholesterolu a fytosterolů tenkým střevem. Ezetimib se lokalizuje u kartáčového lemu tenkého střeva a inhibuje absorpci cholesterolu, čímž vede k poklesu přenosu cholesterolu ze střeva do jater.

Farmakodynamické účinky

Podávání kyseliny bempedoové a ezetimibu samostatně a v kombinaci s dalšími lipidy modifikujícími léčivými přípravky snižuje hladinu LDL-C, non-HDL cholesterolu (*non-high density lipoprotein cholesterol*, non-HDL-C), apolipoproteinu B (apo B) a celkového cholesterolu (*total cholesterol*, TC) u pacientů s hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií.

Jelikož u pacientů s diabetem existuje zvýšené riziko aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění, klinická hodnocení s kyselinou bempedoovou zahrnovala pacienty s diabetem mellitem. V podskupině pacientů s diabetem byly pozorovány nižší hodnoty HbA1c ve srovnání s placebem (v průměru 0,2 %). U pacientů bez diabetu nebyl pozorován žádný rozdíl v hladině HbA1c mezi kyselinou bempedoovou a placebem a nebyly zaznamenány žádné rozdíly v podílech hypoglykemie.

Elektrofyzologie srdce

V případě kyseliny bempedoové bylo provedeno hodnocení QT. Dávka 240 mg (1,3násobek schválené doporučené dávky) kyseliny bempedoové neprodlužuje interval QT v klinicky významné míře.

Účinek ezetimibu nebo kombinovaného režimu přípravku Nustendi na interval QT dosud nebyl vyhodnocen.

Klinická účinnost a bezpečnost

U ezetimibu 10 mg byl pozorován účinek snížení frekvence kardiovaskulárních příhod. Účinek kyseliny bempedoové na kardiovaskulární nemocnost a úmrtnost nebyl stanoven.

Účinnost přípravku Nustendi byla posouzena analýzou citlivosti 301 pacientů, kterým byla léčba podávána v rámci Studie 1002-053. V rámci této analýzy byly vyloučeny veškeré údaje z 3 zařízení (81 pacientů) v důsledku systematického nedodržování předpisů pacienty ve všech čtyřech léčebných režimech. Studie měla podobu 4ramenného, multicentrického, randomizovaného, dvojitě zaslepeného 12týdenního klinického hodnocení s paralelními skupinami pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem a hyperlipidemií. Pacienti randomizovaní 2 : 2 : 2 : 1 užívali buď přípravek Nustendi perorálně v dávce 180 mg/10 mg denně (n=86), kyselinu bempedoovou 180 mg denně (n=88), ezetimib 10 mg denně (n=86), nebo placebo jednou denně (n=41) jako doplněk k maximální tolerované statinové terapii. Maximální tolerovaná statinová terapie mohla mít podobu režimů statinové terapie jiných než denní dávka nebo nepodávání statinu. Pacienti byli seřazeni podle kardiovaskulárního rizika a výchozí intenzity statinové terapie. Pacienti na simvastatinu v dávce 40 mg denně nebo vyšší nebyli do hodnocení zahrnuti.

Charakteristiky demografie a výchozích onemocnění byly mezi jednotlivými léčebnými rameny vyrovnané. Celkově průměrný věk ve výchozím bodě činil 64 let (rozmezí: 30 až 87 let), 50 % bylo ve věku 65 let nebo starších, 50 % tvořily ženy, 81 % subjektů byli běloši, 17 % černoši, 1 % Asiaté a 1 % ostatní. V době randomizace 61 % pacientů na přípravku Nustendi, 69 % pacientů na kyselině bempedoové, 63 % pacientů na ezetimibu a 66 % pacientů na placebo užívalo statinovou terapii; u 36 % pacientů na přípravku Nustendi, 35 % pacientů na kyselině bempedoové, 29 % pacientů na ezetimibu a 41 % pacientů na placebo se jednalo o vysoce intenzivní statinovou terapii. Průměrná výchozí hladina LDL-C činila 149,7 mg/dl (3,9 mmol/l). Většina pacientů (94 %) studii dokončila.

Od výchozího bodu do 12. týdne přípravek Nustendi významně snížil hladinu LDL-C ve srovnání s placebem (-38,0 %; 95 % CI: -46,5 %, -29,6 %; $p < 0,001$). Maximální účinky snížení hladiny LDL-C byly pozorovány již ve 4. týdnu a účinnost byla zachována po celou dobu hodnocení. Přípravek Nustendi také významně snížil hladiny non-HDL-C, apo B a TC (viz tabulka 2).

Tabulka 2: Účinky léčby přípravkem Nustendi na lipidové parametry pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem a hyperlipidemií v základních režimech statinové terapie (průměrná změna od výchozího bodu do 12. týdne v %)

	Nustendi 180 mg/10 mg n=86	Kyselina bempedoová 180 mg n=88	Ezetimib 10 mg n=86	Placebo n=41
LDL-C, n	86	88	86	41
Průměr vypočtený 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
Průměr vypočtený 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
Průměr vypočtený LS (SE)	-24,6 (2,4)	-11,8 (2,2)	-15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
TC, n	86	88	86	41
Průměr vypočtený LS (SE)	-26,4 (1,9)	-12,1 (1,8)	-16,0 (1,6)	0,7 (2,5)

apo B=apolipoprotein B; HDL-C=cholesterol lipoproteinu o vysoké hustotě, LDL-C=cholesterol lipoproteinu o nízké hustotě; LS=metoda nejmenších čtverců; TC=celkový cholesterol.

Základní statin: atorvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin.

Podávání kyseliny bempedoové na pozadí terapie ezetimibem

Studie 1002-048 měla podobu multicentrického, randomizovaného, dvojitě zaslepeného, placebem kontrolovaného 12týdenního klinického hodnocení s cílem vyhodnotit účinnost kyseliny bempedoové oproti placebo ve snížení hladiny LDL-C jako doplňku ezetimibu u pacientů se zvýšenou hladinou LDL-C a anamnézou statinové intolerance neschopných tolerovat vyšší než nejnižší schválenou počáteční dávku statinu. Do hodnocení bylo zahrnuto 269 pacientů randomizovaných 2 : 1 k užívání kyseliny bempedoové (n=181), nebo placebo (n=88) jako doplňku ezetimibu 10 mg denně po dobu 12 týdnů.

Celkově byl průměrný věk na začátku studie 64 let (rozmezí: 30 až 86 let), 55 % bylo starších 65 let, 61 % tvořily ženy, 89 % subjektů byli běloši, 8 % černoši, 2 % Asiat a 1 % ostatní. Průměrná výchozí hladina LDL-C činila 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l). V době randomizace podstupovalo 33 % pacientů na kyselině bempedoové oproti 28 % na placebo statinovou terapii v dávkách nižších nebo rovných nejnižším schváleným dávkám. Podávání kyseliny bempedoové pacientům se základní terapií ezetimibem významně snížilo hladinu LDL-C od výchozího bodu do 12. týdne ve srovnání s kombinací placebo a ezetimibu ($p < 0,001$). Podávání kyseliny bempedoové se základní terapií ezetimibem také významně snížilo hladiny non-HDL-C, apo B a TC (viz tabulka 3).

Tabulka 3: Účinky léčby kyselinou bempedoovou ve srovnání s placebem u pacientů se statinovou intolerancí na pozadí terapie ezetimibem (průměrná změna od výchozího bodu do 12. týdne v procentech)

	Studie 1002-048 (n=269)	
	Kyselina bempedoová 180 mg + základní ezetimib 10 mg n=181	Placebo + základní ezetimib 10 mg n=88
LDL-C ^a , n	175	82
Průměr vypočtený LS	-23,5	5,0
non-HDL-C ^a , n	175	82
Průměr vypočtený LS	-18,4	5,2
apo B ^a , n	180	86
Průměr vypočtený LS	-14,6	4,7
TC ^a , n	176	82
Průměr vypočtený LS	-15,1	2,9

apo B=apolipoprotein B; HDL-C=cholesterol lipoproteinů o vysoké hustotě, LDL C=cholesterol lipoproteinů o nízké hustotě; LS=metoda nejmenších čtverců; TC=celkový cholesterol.

Základní statin: atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin

a. Změna v procentech od výchozího bodu byla analyzována pomocí analýzy kovariance (ANCOVA), přičemž strata léčby a randomizace byla použita jako faktory a výchozí parametr lipidů jako kovariát.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Nustendi u všech podskupin pediatrické populace při léčbě zvýšeného cholesterolu (pro informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Nustendi

Biologická dostupnost tablet přípravku Nustendi byla obdobná jako při společném podávání jednotlivých tablet. Hodnoty C_{max} kyseliny bempedoové a jejího aktivního metabolitu (ESP15228) byly u přípravků obdobné, ale hodnoty C_{max} ezetimibu a ezetimib-glukuronidu byly přibližně o 13 %, respektive 22 % nižší u přípravku Nustendi ve srovnání s jednotlivými tabletami při společném

podávání. Vzhledem k obdobnému celkovému rozsahu expozice ezetimibu a ezetimib-glukuronidu (podle AUC) pravděpodobně nebude o 22 % nižší C_{max} klinicky významná.

Při souběžném podávání ezetimibu s kyselinou bempedoovou nebyla pozorována žádná klinicky významná farmakokinetická interakce. AUC a C_{max} celkového ezetimibu (ezetimib a jeho glukuronidová forma) a ezetimib-glukuronidu se zvýšily přibližně 1,6krát, respektive 1,8krát při podání jednorázové dávky ezetimibu s kyselinou bempedoovou v ustáleném stavu. K tomuto zvýšení došlo pravděpodobně v důsledku inhibice OATP1B1 kyselinou bempedoovou, což vede ke snížení vychytávání a následně sníženému odbourávání ezetimib-glukuronidu v játrech. AUC a C_{max} ezetimibu se zvýšily o méně než 20 %.

Kyselina bempedoová

Farmakokinetické údaje naznačují, že kyselina bempedoová je vstřebána do maximální koncentrace s mediánovým časem 3,5 hodiny při podání ve formě tablet přípravku Nustendi 180 mg. Uvedené farmakokinetické parametry kyseliny bempedoové jsou průměrné [směrodatná odchylka (*standard deviation*, SD)], není-li uvedeno jinak. Kyselinu bempedoovou lze považovat za proléčivo, které je aktivováno intracelulárně prostřednictvím ACSVL1 na ETC-1002-CoA. C_{max} a AUC v ustáleném stavu po podání několika dávek pacientům s hypercholesterolemií činily 24,8 (6,9) mikrogramů/ml a 348 (120) mikrogram·h/ml. Farmakokinetika kyseliny bempedoové v ustáleném stavu byla obecně lineární v rozmezí 120 mg až 220 mg. Ve farmakokinetice bempedoové kyseliny nebyly pozorovány žádné změny závislé na čase po opakovaném podání doporučené dávky, přičemž ustáleného stavu bylo u kyseliny bempedoové dosaženo po 7 dnech. Průměrný akumulací poměr kyseliny bempedoové byl přibližně 2,3násobný.

Ezetimib

Po perorálním podání je ezetimib velmi rychle vstřebán a ve velké míře konjugován na farmakologicky aktivní fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Průměrné C_{max} je u ezetimib-glukuronidu dosaženo po 1 až 2 hodinách a u ezetimibu po 4 až 12 hodinách. Absolutní biologická dostupnost ezetimibu nemůže být stanovena, jelikož tato sloučenina je prakticky nerozpustná v médiu na bázi vody vhodném k injekci. Ezetimib ve velké míře podléhá enterohepatické cirkulaci, přičemž u něj lze pozorovat několik vrcholů.

Vliv stravy

Po podání přípravku Nustendi zdravým subjektům spolu s vysoce kalorickou snídaní obsahující velké množství tuku byly AUC kyseliny bempedoové a ezetimibu srovnatelné se stavem nalačno. Ve srovnání se stavem nalačno sytý stav vedl ke 30% a 12% snížení C_{max} kyseliny bempedoové, resp. ezetimibu. Ve srovnání se stavem nalačno sytý stav vedl ke 12% a 42% snížení AUC, resp. C_{max} ezetimib-glukuronidu. Tento vliv stravy není považován za klinicky významný.

Distribuce

Kyselina bempedoová

Zdánlivý distribuční objem (V/F) kyseliny bempedoové činil 18 l. Na plazmatické bílkoviny se váže 99,3 % kyseliny bempedoové, 98,8 % jejího glukuronidu a 99,2 % jejího aktivního metabolitu, ESP15228. Kyselina bempedoová se nepřenáší do červených krvinek.

Ezetimib

Na lidské plazmatické bílkoviny se váže 99,7 % ezetimibu a 88 % až 92 % ezetimib-glukuronidu.

Biotransformace

Kyselina bempedoová

Studie metabolismu *in vitro* naznačují, že kyselina bempedoová ani její formy aktivního metabolitu a glukuronidu nejsou metabolizovány enzymy cytochromu P450 ani je neinhibují, ani neindukují.

Primární cesta odbourávání kyseliny bempedoové je jejím metabolismem na acyl glukuronid. Kyselina bempedoová je také reverzibilně konvertována na aktivní metabolit (ESP15228), jak bylo stanoveno na základě aktivity aldo-keto reduktázy v lidských játrech pozorované *in vitro*. Průměrný poměr AUC metabolitu / výchozího léku u ESP15228 po podání opakované dávky činil 18 % a v průběhu času zůstával konstantní. *In vitro* jsou jak kyselina bempedoová, tak i ESP15228 konvertovány prostřednictvím UGT2B7 na neaktivní glukuronidové konjugáty. Kyselina bempedoová, ESP15228 a jejich příslušné konjugované formy byly detekovány v plazmě, přičemž kyselina bempedoová byla zodpovědná za většinu (46 %) AUC_{0-48 h} a její glukuronid za druhý největší podíl AUC_{0-48 h} (30 %). ESP15228 a jeho glukuronid představovaly 10 %, respektive 11 % AUC_{0-48 h} v plazmě.

C_{max} a AUC v ustáleném stavu ekvipotentního aktivního metabolitu (ESP15228) kyseliny bempedoové u pacientů s hypercholesterolemií činily 3,0 (1,4) mikrogramu/ml, respektive 54,1 (26,4) mikrogram·h/ml. Na základě systémové expozice a farmakokinetických vlastností ESP15228 pravděpodobně v malé míře přispěl k celkové klinické aktivitě kyseliny bempedoové.

Ezetimib

V preklinických studiích bylo prokázáno, že ezetimib neindukuje enzymy cytochromu P450 metabolizující léky. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi ezetimibem a léky, o nichž by bylo známo, že jsou metabolizovány cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 nebo N-acetyltransferázou. Ezetimib je metabolizován primárně v tenkém střevě a v játrech glukuronidovou konjugací (reakce fáze II) s následnou biliární exkrecí. Minimální oxidativní metabolismus (reakce fáze I) byl pozorován u všech hodnocených druhů. Ezetimib a ezetimib-glukuronid jsou hlavní sloučeniny derivované z léku detekované v plazmě a tvoří přibližně 10 % až 20 %, respektive 80 % až 90 % celkového obsahu léku v plazmě. Ezetimib i ezetimib-glukuronid jsou z plazmy odbourávány pomalu, přičemž existují důkazy významné enterohepatické recirkulace.

Eliminace

Kyselina bempedoová

Clearance (CL/F) kyseliny bempedoové v ustáleném stavu stanovená populační farmakokinetickou analýzou pacientů s hypercholesterolemií činila 12,1 ml/min při dávkování jednou denně, renální clearance nezměněné kyseliny bempedoové při tom představovala méně než 2 % celkové clearance. Průměrný (SD) poločas kyseliny bempedoové v lidském těle činil 19 (10) hodin v ustáleném stavu.

Po podání jednorázové dávky 240 mg kyseliny bempedoové (1,3násobek schválené doporučené dávky) bylo 62,1 % celkové dávky (kyseliny bempedoové a jejích metabolitů) nalezeno v moči, především ve formě konjugátu kyseliny bempedoové acyl glukuronidu, a 25,4 % bylo nalezeno ve stolici. Méně než 5 % podané dávky bylo vyloučeno jako nezměněná kyselina bempedoová ve stolici a moči dohromady.

Ezetimib

Po perorálním podání 14C-ezetimibu (20 mg) lidským subjektům byl celkový ezetimib (ezetimib a ezetimib-glukuronid) zodpovědný za přibližně 93 % celkové radioaktivity v plazmě. Za 10denní odběrové období bylo přibližně 78 % a 11 % podané radioaktivity nalezeno ve stolici, respektive v moči. Po 48 hodinách nebyla v plazmě žádná detekovatelná úroveň radioaktivity. Poločas ezetimibu a ezetimib-glukuronidu je přibližně 22 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Kyselina bempedoová

Farmakokinetika kyseliny bempedoové byla vyhodnocena populační farmakokinetickou analýzou spojených údajů ze všech klinických hodnocení (n=2 261) s cílem posoudit vliv funkce ledvin na AUC kyseliny bempedoové v ustáleném stavu a ve farmakokinetické studii jednorázové dávky na subjektech s různou úrovní funkce ledvin. Ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin byla

průměrná expozice kyselině bempedoové vyšší u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin, a to 1,4krát (90 % IP: 1,3; 1,4), respektive 1,9krát (90 % IP: 1,7; 2,0) (viz bod 4.4).

Pokud jde o pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin, jsou k dispozici omezené informace; ve studii s jednorázovou dávkou se AUC kyseliny bempedoové u pacientů (n=5) s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) zvýšila 2,4krát ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Do klinických studií přípravku Nustendi nebyli zahrnuti pacienti v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD) na dialýze (viz bod 4.4).

Ezetimib

Po podání jednorázové dávky 10 mg ezetimibu pacientům se závažným onemocněním ledvin (n=8, průměrná CrCl ≤ 30 ml/min/1,73 m²) se průměrná AUC celkového ezetimibu zvýšila přibližně 1,5krát ve srovnání se zdravými subjekty (n=9). Tento výsledek není považován za klinicky významný. Další pacient v této studii (po transplantaci ledvin a užívající několik léčivých přípravků včetně cyklosporinu) vykazoval 12krát vyšší expozici celkovému ezetimibu.

Porucha funkce jater

Léčba přípravkem Nustendi se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater, jelikož účinky zvýšené expozice ezetimibu nejsou známy.

Kyselina bempedoová

Farmakokinetika kyseliny bempedoové a jejího metabolitu (ESP15228) byla studována na pacientech s normální funkcí jater nebo lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater (třída A nebo B podle Childa-Pugha) po podání jednorázové dávky (n=8/skupinu). Ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater byly průměrné C_{max} a AUC kyseliny bempedoové o 11 %, respektive o 22 % nižší u pacientů s lehkou poruchou funkce jater a o 14 %, respektive 16 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. Nepředpokládá se, že by toto vedlo k nižší účinnosti. Kyselina bempedoová nebyla hodnocena u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa-Pugha).

Ezetimib

Po podání jednorázové dávky 10 mg ezetimibu se průměrná AUC celkového ezetimibu zvýšila přibližně 1,7krát u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A podle Childa-Pugha) ve srovnání se zdravými subjekty. Ve 14denní studii několika dávek (10 mg denně) u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Childa-Pugha) byla průměrná AUC celkového ezetimibu přibližně 4krát vyšší než u zdravých subjektů 1. den i ve 14. dni.

Jiné zvláštní skupiny pacientů

Kyselina bempedoová

Z 3 621 pacientů léčených kyselinou bempedoovou v placebem kontrolovaných studiích bylo 2 098 (58 %) starších 65 let. Nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti a účinnosti mezi těmito pacienty a mladšími pacienty.

Farmakokinetika kyseliny bempedoové nebyla ovlivněna věkem, pohlavím ani rasou. Statisticky významným kovariátem byla tělesná hmotnost. Nejnižší kvartil tělesné hmotnosti (< 73 kg) byl asociován s přibližně o 30 % vyšší expozicí. Zvýšená expozice nebyla klinicky významná a nedoporučuje se žádná úprava dávky na základě hmotnosti.

Ezetimib

Geriatric

Ve studii několika dávek ezetimibu podávaného v dávce 10 mg denně po dobu 10 dnů byly koncentrace celkového ezetimibu v plazmě asi 2krát vyšší u starších (≥ 65 let) zdravých subjektů ve srovnání s mladšími subjekty. Snížení hladiny LDL-C a bezpečnostní profil jsou u starších a mladých subjektů léčených ezetimibem srovnatelné.

Pohlaví

Koncentrace celkového ezetimibu v plazmě jsou u žen mírně vyšší než u mužů (asi o 20 %). Snížení hladiny LDL-C a bezpečnostní profil jsou u mužů a žen léčených ezetimibem srovnatelné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nustendi

Společné podávání kyseliny bempedoové s dávkami ezetimibu potkanům při celkové systémové expozici > 50krát vyšší, než je klinická expozice u lidí nezměnilo toxikologický profil kyseliny bempedoové ani ezetimibu. Kyselina bempedoová v kombinaci s ezetimibem nezměnila účinky na embryo/fetálním vývojevém profilu kyseliny bempedoové ani ezetimibu.

Kyselina bempedoová

Ve standardní sérii genotoxických studií nebyl identifikován žádný mutagenní ani klastogenní potenciál kyseliny bempedoové. V celoživotní studii kancerogenity na hlodavcích kyselina bempedoová zvyšovala incidenci hepatocelulárních tumorů a tumorů folikulů štítné žlázy u potkaních samců a incidenci hepatocelulárních tumorů u myších samců. Jelikož v celoživotních biologických zkouškách na hlodavcích se jedná o časté tumory a mechanismus tumorigeneze je sekundární vzhledem k aktivaci PPAR-alfa specifické pro hlodavce, nepředpokládá se obdobné riziko vzniku tumorů u člověka.

Nárůst hmotnosti jater a hepatocelulární hypertrofie byly pozorovány pouze u potkanů a byly částečně reverzibilní po 1 měsíci rekonvalescence při ≥ 30 mg/kg/den nebo 4násobku expozice u lidí při 180 mg. Reverzibilní, neadverzní změny laboratorních parametrů indikující účinky na játra, pokles parametrů červených krvinek a koagulace a zvýšení hladiny dusíku močoviny a kreatininu byly pozorovány u obou druhů při tolerovaných dávkách. Dávka, při které nebyly pozorovány vedlejší účinky (NOAEL) v chronických studiích činila 10 mg/kg/den u potkanů, asociovaná s expozicí nižší než expozice 180 mg u lidí, a 60 mg/kg/den u opic, asociovaná s 15násobkem expozice 180 mg u lidí.

Kyselina bempedoová nebyla teratogenní ani toxická pro zárodek ani plod březích králíků v dávkách do 80 mg/kg/den nebo 12násobku systémové expozice 180 mg u lidí. Březí potkaní samice, kterým byla kyselina bempedoová podávána v dávkách 10, 30 a 60 mg/kg/den v období organogeneze, měly nižší počet životaschopných plodů a jejich plody vykazovaly sníženou tělesnou hmotnost při ≥ 30 mg/kg/den nebo 4násobku systémové expozice 180 mg u lidí. Při všech dávkách byla pozorována zvýšená incidence nálezů na kostře plodů (ohnutá lopatka a žebra) při expozici nižší než systémová expozice 180 mg u lidí. Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje vykazovali potkani, kterým byla v období březosti a laktace podávána kyselina bempedoová v dávkách 5, 10, 20 a 30 mg/kg/den, nežádoucí maternální účinky při dávkách ≥ 20 mg/kg/den a snížení počtu živých mláďat a přežití mláďat, zhoršení růstu mláďat, učení a paměti při dávkách ≥ 10 mg/kg/den, při expozici matky 10 mg/kg/den, což je méně než expozice 180 mg u lidí.

Podávání kyseliny bempedoové samcům a samicím potkanů před pářením a samicím potkanů v průběhu 7. dne gestace vedlo ke změnám estrálního cyklu, snížení počtu žlutých tělísek a nidací při ≥ 30 mg/kg/den bez účinku na plodnost samců či samic nebo parametry spermatu při 60 mg/kg/den (4násobek, respektive 9násobek systémové expozice 180 mg u lidí).

Ezetimib

Studie chronické toxicity na zvířatech u ezetimibu neodhalily žádné cílové orgány toxických účinků. U psů léčených ezetimibem ($\geq 0,03$ mg/kg/den) po dobu čtyř týdnů se koncentrace cholesterolu ve žluči zvýšila 2,5násobně až 3,5násobně. Nicméně v jednorocní studii psů, kterým byly podávány dávky až 300 mg/kg/den, nebyla pozorována zvýšená incidence cholelitiázy ani jiné hepatobiliární účinky. Významnost těchto údajů pro člověka není známa. Nelze vyloučit, že terapeutické užívání ezetimibu s sebou může nést riziko tvorby žlučových kamenů.

Ve studiích souběžného podávání ezetimibu a statinů byly pozorované toxické účinky v zásadě tytéž, které jsou běžně spojovány se statiny. Některé z těchto toxických účinků se projevovaly výrazněji, než bylo pozorováno při léčbě pouze statiny. To je připisováno farmakokinetickým a farmakodynamickým interakcím v rámci léčby souběžně podávanými léčivy. Myopatie se u potkanů objevovaly pouze po expozici dávkám několikrát vyšším, než je terapeutická dávka u lidí (přibližně 20násobek hodnoty AUC statinů a 500 až 2 000násobek hodnoty AUC aktivních metabolitů).

Série zkoušek ezetimibu *in vivo* a *in vitro*, podávaného samostatně nebo spolu se statiny, neprokázala žádný genotoxický potenciál. Dlouhodobé testy karcinogenity ezetimibu byly negativní.

Ezetimib neměl žádný účinek na plodnost potkaních samců a samic, neprokázal se jako teratogenní v testech na potkanech a králících a neovlivňoval prenatální ani postnatální vývoj. Ezetimib procházel placentární bariérou u březích potkanů a králíků, kterým bylo podáváno několik dávek 1 000 mg/kg/den. Souběžné podávání ezetimibu a statinů u potkanů nebylo teratogenní. U březích potkaních samic byl pozorován malý počet kosterních deformit (srostlé hrudní a kaudální obratle, snížený počet kaudálních obratlů). Současné podávání ezetimibu s lovastatinem vedlo k embryoletním účinkům.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokrytalická celulóza (E460)
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Hyprolóza (E463)
Magnesium-stearát (E470b)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
Natrium-lauryl-sulfát (E487)
Povidon (K 30) (E1201)

Potahová vrstva

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203)
Mastek (E553b)
Oxid titaničitý (E171)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Glycerol-monooktanodekanoát
Natrium-lauryl-sulfát (E487)
Hlinitý lak brilantní modře FCF (E133)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

36 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Polyvinylchlorid (PVC)/PCTFE/aluminiový blistr.

Velikosti balení 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 nebo 100 potahovaných tablet.

Polyvinylchlorid (PVC)/PCTFE/aluminiový perforované blistr.

Velikosti balení 10 × 1, 50 × 1 nebo 100 × 1 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 Mnichov

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1424/001 - 011

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27.03.2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky. Držitel rozhodnutí o registraci předloží první PSUR pro tento přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nustendi 180 mg/10 mg potahované tablety
acidum bempedoicum / ezetimibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje acidum bempedoicum 180 mg a ezetimibum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

10 potahovaných tablet

14 potahovaných tablet

28 potahovaných tablet

30 potahovaných tablet

84 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

98 potahovaných tablet

100 potahovaných tablet

10 × 1 potahovaná tableta

50 × 1 potahovaná tableta

100 × 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Mnichov,
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1424/001 10 potahovaných tablet
EU/1/20/1424/007 14 potahovaných tablet
EU/1/20/1424/002 28 potahovaných tablet
EU/1/20/1424/003 30 potahovaných tablet
EU/1/20/1424/008 84 potahovaných tablet
EU/1/20/1424/004 90 potahovaných tablet
EU/1/20/1424/005 98 potahovaných tablet
EU/1/20/1424/006 100 potahovaných tablet
EU/1/20/1424/009 10 × 1 potahovaná tableta
EU/1/20/1424/010 50 × 1 potahovaná tableta
EU/1/20/1424/011 100 × 1 potahovaná tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nustendi 180 mg/10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nustendi 180 mg/10 mg potahované tablety
acidum bempedoicum / ezetimibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Daiichi-Sankyo (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Nustendi 180 mg/10 mg potahované tablety acidum bempedoicum / ezetimibum



Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Nustendi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nustendi užívat
3. Jak se přípravek Nustendi užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Nustendi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Nustendi a k čemu se používá

Co je přípravek Nustendi a jak funguje

Nustendi je léčivý přípravek, který snižuje hladinu „špatného“ cholesterolu (také nazývaného „LDL-cholesterol“), což je typ tuku, v krvi.

Přípravek Nustendi obsahuje dvě léčivé látky, které snižují Vaši hladinu cholesterolu dvěma způsoby:

- kyselina bempedoová snižuje produkci cholesterolu v játrech a zvyšuje odbourávání LDL-cholesterolu z krve;
- ezetimib působí ve střevě a snižuje množství cholesterolu vstřebávaného z potravy.

K čemu se přípravek Nustendi používá

Přípravek Nustendi se podává dospělým s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií, což jsou onemocnění způsobující vysokou hladinu cholesterolu v krvi. Užívá se jako doplněk diety ke snížení hladin cholesterolu.

Přípravek Nustendi se podává:

- pokud jste užíval(a) statin (jako např. simvastatin, často používaný lék na snížení hladiny cholesterolu) spolu s ezetimibem, ale Vaše hladina LDL-cholesterolu se dostatečně nesnížila;
- pokud jste užíval(a) ezetimib, ale Vaše hladina LDL-cholesterolu se dostatečně nesnížila;
- jako náhrada kyseliny bempedoové a ezetimibu, pokud jste tyto léky užíval(a) v samostatných tabletách.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nustendi užívat

Neužívejte přípravek Nustendi

- jestliže jste alergický(á) na kyselinu bempedoovou, ezetimib nebo na kteroukoli další složku tohoto léčivého přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže jste těhotná;
- jestliže kojíte;
- jestliže užíváte více než 40 mg simvastatinu denně (další lék používaný ke snížení hladiny cholesterolu);
- společně se statinem, pokud máte v současnosti problémy s játry.
- Přípravek Nustendi obsahuje ezetimib. Pokud je přípravek Nustendi podáván společně se statinem, měl(a) byste si přečíst také informace týkající se ezetimibu v příbalové informaci daného statinu.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Nustendi se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem,

- jestliže jste někdy onemocněl(a) dnou;
- jestliže máte závažné problémy s ledvinami;
- jestliže máte středně závažné nebo závažné problémy s játry. V tomto případě se přípravek Nustendi nedoporučuje.

Váš lékař by Vám měl provést krevní test, než začnete přípravek Nustendi užívat společně se statinem. Důvodem je ověření správné funkce vašich jater.

Děti a dospívající

Nepodávejte přípravek Nustendi dětem a dospívajícím ve věku do 18 let. Použití přípravku Nustendi nebylo u této věkové skupiny zkoumáno.

Další léčivé přípravky a přípravek Nustendi

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Zejména svého lékaře informujte, jestliže užíváte kterýkoli z léků s následujícími léčivými látkami:

- atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin (používané ke snížení hladiny cholesterolu a známé jako statiny).
Při společném užívání statinu a přípravku Nustendi se může zvýšit riziko onemocnění svalů. O jakékoli neobjasněné svalové bolesti, citlivosti nebo slabosti ihned informujte svého lékaře.
- bosentan (používaný při onemocnění zvaném plicní arteriální hypertenze).
- fimasartan (používaný k léčbě vysokého krevního tlaku a srdečního selhání).
- asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voxilaprevir (používané k léčbě žloutenky typu C).
- fenofibrát (rovněž používaný ke snížení hladiny cholesterolu).
O užívání přípravku Nustendi společně s léčivými přípravky ke snížení hladiny cholesterolu zvanými fibráty nejsou dostupné žádné informace.
- cyklosporin (často používaný u pacientů po transplantaci orgánů).
- kolestyramin (rovněž používaný ke snížení hladiny cholesterolu), protože ovlivňuje fungování ezetimibu.
- léky k prevenci tvorby krevních sraženin, jako warfarin, acenokumarol, fluindion a fenprokumon.

Těhotenství a kojení

Neužívejte tento léčivý přípravek, pokud jste těhotná, pokoušíte se otěhotnět nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná, protože existuje možnost, že by mohl ublížit Vašemu nenarozenému dítěti. Pokud otěhotníte během užívání tohoto léčivého přípravku, okamžitě se obraťte na svého lékaře a přestaňte přípravek Nustendi užívat.

- **Těhotenství**

Před zahájením léčby byste si měla ověřit, že nejste těhotná a používáte účinnou antikoncepci dle doporučení Vašeho lékaře. Pokud užíváte perorální antikoncepci a máte průjem nebo zvracíte déle než 2 dny, musíte používat alternativní metodu antikoncepce (např. kondom, diafragma) po dobu 7 dní od nástupu symptomů.

Pokud se po zahájení léčby přípravkem Nustendi rozhodnete, že byste chtěla otěhotnět, informujte svého lékaře, jelikož bude nutné změnit Vaši léčbu.

- **Kojení**

Neužívejte přípravek Nustendi, pokud kojíte, protože není známo, zda přípravek Nustendi nepřechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Nustendi má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Někteří lidé při užívání přípravku Nustendi nicméně mohou pociťovat závrať. Pokud se domníváte, že Vaše schopnost reagovat je snižená, vyhněte se řízení dopravních prostředků a obsluze strojů.

Přípravek Nustendi obsahuje laktózu a sodík

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Nustendi užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je jedna tableta denně.

Pokud užíváte kolestyramin, užívejte přípravek Nustendi buď alespoň 2 hodiny před, nebo alespoň 4 hodiny poté, co si vezmete kolestyramin.

Tabletu spolkněte celou, s jídlem nebo v době mezi jídly.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Nustendi, než jste měl(a)

Ihned kontaktuje svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Nustendi

Pokud si všimnete, že jste zapomněl(a) užít:

- dávku ještě tentýž den, užíjte zapomenutou dávku a další den pokračujte další dávkou v obvyklou dobu.

- dávku z předchozího dne, užíjte tabletu v obvyklou dobu a nesnažte se nahradit zapomenutou dávkou.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Nustendi

Nepřestávejte užívat přípravek Nustendi, pokud Vám to nepovolil Váš lékař, protože Vaše hladina cholesterolu by se mohla znovu zvýšit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Ihned se obraťte na svého lékaře, pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících vážných nežádoucích účinků (frekvence výskytu jsou neznámé):

- svalová bolest nebo slabost
- nažloutlá pleť a oči, bolest břicha, tmavá moč, oteklé kotníky, snížená chuť k jídlu a únava mohou být příznaky problémů s játry
- alergické reakce včetně vyrážky a kopřivky; vystouplá červená vyrážka, někdy s terčovitými lézemi (erythema multiforme)
- žlučové kameny nebo zánět žlučníku (který může způsobovat bolest břicha, nevolnost, zvracení), zánět slinivky břišní, často doprovázený silnou bolestí břicha
- snížení počtu krevních destiček, které může vést k tvorbě modřin/krvácení (trombocytopenie)

Jiné nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s touto frekvencí:

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- pokles počtu červených krvinek (anémie)
- pokles hladiny hemoglobinu (protein v červených krvinkách, který přenáší kyslík)
- zvýšená hladina kyseliny močové v krvi, dna
- snížená chuť k jídlu
- závrať, bolest hlavy
- vysoký krevní tlak
- kašel
- zácpa, průjem, bolest břicha
- nauzea
- sucho v ústech
- nadýmání a plynatost, zánět žaludku (gastritida)
- výsledky krevních testů indikující jaterní abnormality
- svalová křeč, svalová bolest, bolest ramen, nohou nebo paží, bolest zad, krevní testy indikující zvýšené hladiny kreatinkinázy (laboratorní test poškození svalů), svalová bolest, bolest kloubů (artralgie)
- zvýšená hladina kreatininu a dusíku močoviny v krvi (laboratorní testy funkce ledvin)
- neobvyklá únava či slabost

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

- návaly horka
- bolest v horní části žaludku, pálení žáhy, špatné trávení
- svědění
- otoky nohou nebo rukou
- bolest krku, bolest na hrudi, bolest

- snížená míra glomerulární filtrace (ukazatel toho, jak dobře fungují vaše ledviny)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- pocit brnění
- deprese
- dušnost

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Nustendi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Nustendi obsahuje

- Léčivými látkami jsou acidum bempedoicum a ezetimibum. Jedna potahovaná tableta obsahuje acidum bempedoicum 180 mg a ezetimibum 10 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - monohydrát laktózy (viz závěr bodu 2 „Přípravek Nustendi obsahuje laktózu a sodík“)
 - mikrokrytalická celulóza (E460)
 - sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A) (viz závěr bodu 2 „Přípravek Nustendi obsahuje laktózu a sodík“)
 - hyprolóza (E463)
 - magnesium-stearát (E470b)
 - koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
 - natrium-lauryl-sulfát (E487) (viz závěr bodu 2 „Přípravek Nustendi obsahuje laktózu a sodík“)
 - povidon (K 30) (E1201)
 - částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203), mastek (E553b), oxid titaničitý (E171), hlinitý lak indigokarmínu (E132), glycerol-monooktanodekanoát, hlinitý lak brilantní modře FCF (E133)

Jak přípravek Nustendi vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety jsou modré, oválného tvaru a s vyraženým číslem „818“ na jedné straně a označením „ESP“ na druhé straně. Rozměry tablet: 15 mm × 7 mm × 5 mm.

Přípravek Nustendi se dodává v blistrech z plastu a aluminia v krabičkách po 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 nebo 100 potahovaných tabletách nebo v jednodávkových blistrech v krabičkách obsahujících 10 × 1, 50 × 1 nebo 100 × 1 potahovanou tabletu.

Ve Vaší zemi nemusejí být na trhu všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Mnichov
Německo

Výrobce

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.