

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 180 mg kyseliny bempedoové a 10 mg ezetimibu.

Pomocná látka 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

Hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie

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

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

Kardiovaskulární onemocnění

Přípravek Nustendi je indikován k léčbě dospělých s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo s vysokým rizikem aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění za účelem snížení kardiovaskulárního rizika pomocí snížení hladiny LDL-C, jako doplněk ke korekci ostatních rizikových faktorů:

- u pacientů užívajících maximální tolerovanou dávku statinu, jejichž stav není dostatečně kontrolován doplňkovou léčbou ezetimibem, nebo
- u pacientů, kteří buď statin netolerují, nebo je u nich statin kontraindikován, a jejich stav není dostatečně kontrolován léčbou ezetimibem, nebo
- u pacientů již léčených kombinací kyseliny bempedoové a ezetimibu ve formě samostatných tablet.

Výsledky studií s ohledem na účinky na hladiny LDL-C, kardiovaskulární příhody a hodnocené populace jsou uvedeny v bodě 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Podávání společně se sekvestranty žlučových kyselin

Dávka přípravku Nustendi má být podávána buď alespoň 2 hodiny před, nebo alespoň 4 hodiny po podání sekvestrantu 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 nedosáhli 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 může být při podávání přípravku Nustendi 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 a Pugh) není úprava dávky nutná. Léčba přípravkem Nustendi se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou (třída B podle Childa a Pugh) nebo těžkou (třída C podle Childa a Pugh) 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 se užívají 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 namístě zvážit 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 normálních hodnot (*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 dávkou 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 zvýšené 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 a Pugh) 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 antikoagulans nebo fluindion, je v případě nasazení přípravku Nustendi třeba náležitě monitorovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR) (viz bod 4.5).

Antikoncepční opatření u žen ve fertilním věku

Před zahájením léčby u žen ve fertilním věku je třeba pacientkám poskytnout vhodné poradenství ohledně metod účinné antikoncepce, a zahájit u nich účinnou antikoncepci.

Pacientky, které užívají perorální antikoncepci na bázi estrogenů, je třeba poučit o možnosti její snížené účinnosti v případě výskytu průjmu a/nebo zvracení. Pacientky je nutné upozornit, aby v případě, že plánují těhotenství nebo v případě, že otěhotní, okamžitě kontaktovaly svého ošetřujícího lékaře a ukončily léčbu (viz bod 4.6).

Pacienti s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění

Důkazy pro použití léčivého přípravku sestávajícího z fixní kombinace kyseliny bempedoové s ezetimibem u pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění jsou k dispozici pouze pro účinek snižující hladinu lipidů, přičemž není k dispozici jakýkoli odhad snížení kardiovaskulárního rizika u pacientů léčených ezetimibem v rámci primární prevence (viz bod 5.1).

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 dávky 10 mg ezetimibu k 3,4násobnému (rozmezí 2,3× až 7,9×) zvýšení průměrné plochy pod křivkou (AUC) celkového ezetimibu ve srovnání se zdravou kontrolní populací, která v další studii užívala 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 dvofázové zkřížené studii u dvanácti zdravých subjektů denní podávání dávky 20 mg ezetimibu po dobu 8 dní s podáním jednorázové dávky 100 mg cyklosporinu v 7. dni vedlo k průměrnému 15% zvýšení AUC cyklosporinu (rozmezí 10% pokles až 51% zvýšení) ve srovnání s podáním jednorázové dávky 100 mg cyklosporinu samostatně. Kontrolovaná studie účinku souběžně podávaného ezetimibu na expozici cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin 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).

Kolestyramin

Souběžné podávání kolestyraminu snížilo průměrnou AUC celkového ezetimibu (ezetimibu a glukuronid ezetimibu) přibližně o 55 %. Postupné snižování hladiny cholesterolu s lipoproteiny o nízké hustotě (LDL-C) po nasazení přípravku Nustendi ke kolestyraminu 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 dávky 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 doporučení pro 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 hlavních 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 interakce.

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 přidán k léčbě warfarinem nebo fluindionem.

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

Další studované interakce

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

V klinických studiích interakcí neměl ezetimib při souběžném podávání žádný vliv na farmakokinetiku dapsonu, dextromethorfanu, 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 plánováno či 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 možnému výskytu závažných nežádoucích účinků by ženy užívající přípravek Nustendi neměly kojit své dítě. Podávání přípravku Nustendi je v období kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu přípravku Nustendi na lidskou fertilitu. Na základě studií na zvířatech se nepředpokládá, že by přípravek Nustendi měl vliv 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 přípravku Nustendi byly hyperurikemie (4,7 %) a zácpa (4,7 %).

V placebem kontrolovaných studiích primární hyperlipidemie fáze III s kyselinou bempedoovou 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.

Závažné nežádoucí účinky hlášené u ezetimibu byly myopatie, rhabdomyolýza, hepatitida, hypersenzitivita, anafylaxe, angioedém, erythema multiforme, cholelitiáza, cholecystitida, pankreatitida a trombocytopenie.

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 kyselinou bempedoovou (na základě frekvence výskytu ve studiích primární hyperlipidemie fáze III a frekvence výskytu upravené o expozici ze studie CLEAR Outcomes) 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 (klinické studie a zkušenosti po uvedení na trh)

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	Časté

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Kategorie frekvence
	Bolest břicha Nauzea Sucho v ústech Nadýmání Gastritida	
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 kyselinou bempedoovou		
Poruchy metabolismu a výživy	Dna	Časté
	Snížení tělesné hmotnosti ^d	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy	Časté
	Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	Snížená glomerulární filtrace	Časté
	Zvýšení hladiny močoviny v krvi	Méně časté
Další nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s ezetimibem		
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie	Není známo
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita, 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 tkáně	Svědění ^c	Méně časté

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Kategorie frekvence
	Erythema multiforme	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Zvýšená hladina CPK v krvi	Časté
	Bolest krku (šíje)	Méně časté
	Svalová slabost ^c	
	Myopatie/rhabdomyolýza	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest na hrudi	Méně časté
	Bolest	
	Periferní edém ^c	

- a. Hyperurikémie zahrnuje hyperurikémii a zvýšení hladiny kyseliny močové
- b. Zvýšené testy jaterních funkcí zahrnují zvýšené testy jaterních funkcí a abnormální testy jaterních funkcí
- c. Nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s ezetimibem podávaným společně se statinem
- d. (Studie CLEAR Outcomes) Snížení tělesné hmotnosti bylo pozorováno pouze u pacientů s výchozím indexem tělesné hmotnosti (*body mass index*, BMI) ≥ 30 kg/m², přičemž průměrné snížení tělesné hmotnosti v 36. měsíci bylo -2,28 kg. Průměrné snížení tělesné hmotnosti u pacientů s výchozím BMI 25 až < 30 kg/m² bylo $\leq 0,5$ kg. U pacientů s výchozím BMI < 25 kg/m² nebyla s průměrným snížením tělesné hmotnosti kyselina bempedoová spojována.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšení sérové hladiny kyseliny močové

Užívání přípravku Nustendi zvyšuje hladinu sérové kyseliny močové, potenciálně v důsledku inhibice renálního tubulárního OAT2 kyselinou bempedoovou (viz bod 4.5). Při užívání přípravku Nustendi bylo ve 12. týdnu pozorováno průměrné zvýšení hladiny kyseliny močové o 35,7 mikromolu/l (0,6 mg/dl) 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. Dna byla ve studiích primární hyperlipidemie fáze III hlášena u 1,4 % pacientů léčených kyselinou bempedoovou a u 0,4 % pacientů léčených placebem. Ve studii CLEAR Outcomes bylo ve 3. měsíci u pacientů léčených kyselinou bempedoovou pozorováno průměrné zvýšení hladiny kyseliny močové o 47,6 mikromolu/l (0,8 mg/dl) oproti výchozí hodnotě, a také byla častěji hlášena dna u pacientů léčených kyselinou bempedoovou (3,1 %) než u pacientů léčených placebem (2,1 %). 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 normálních hodnot (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 1,8 mikromolu/ (0,02 mg/dl) a průměrné zvýšení hladiny BUN o 1,0 mmol/l (2,7 mg/dl) 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. Podobné průměrné zvýšení sérového kreatininu (5,8 mikromol/l (0,066 mg/dl)) a BUN (0,82 mmol/l (2,3 mg/dl)) bylo pozorováno u kyseliny bempedoové ve studii CLEAR Outcomes.

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) o $\geq 3 \times$ ULN byly hlášeny u 2,4 % pacientů léčených přípravkem Nustendi oproti žádným pacientům na placebo. Ve čtyřech studiích primární hyperlipidemie fáze III s kyselinou bempedoovou byla incidence elevací ($\geq 3 \times$ 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 ezetimibu nasazeného souběžně se statinem byla incidence následných elevací ($\geq 3 \times$ ULN) jaterních aminotransferáz 1,3 %

u pacientů léčených ezetimibem podávaným spolu se statiny a 0,4 % u pacientů léčených pouze statiny. Ve studii CLEAR Outcomes byla také incidence zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz $\geq 3 \times \text{ULN}$ častější u pacientů léčených kyselinou bempedoovou (1,6 %) než u pacientů léčených placebem (1,0 %). Zvýšení hladiny aminotransferáz při podávání kyseliny bempedoové či ezetimibu nebylo asociováno s dalšími důkazy jaterní dysfunkce (viz bod 4.4).

Pokles hladiny hemoglobinu

Ve studiích primární hyperlipidemie fáze III s kyselinou bempedoovou byl pozorován pokles hemoglobinu oproti výchozí hladině o $\geq 20 \text{ g/l}$ a pod spodní hranici normálních hodnot (*lower limit of normal*, LLN) u 4,6 % pacientů ve skupině léčené kyselinou bempedoovou ve srovnání s 1,9 % pacientů na placebu. 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 v průběhu léčby 1,4 % pacientů ve skupině s kyselinou bempedoovou a 0,4 % pacientů ve skupině s placebem hodnotu hemoglobinu pod LLN. Ve studiích primární hyperlipidemie fáze III byla anémie hlášena u 2,5 % pacientů léčených kyselinou bempedoovou a u 1,6 % pacientů léčených placebem. Ve studii CLEAR Outcomes byl pozorován podobný pokles hladiny hemoglobinu a u pacientů léčených kyselinou bempedoovou byla také častěji hlášena anémie (4,7 %) ve srovnání s pacienty léčenými placebem (3,9 %).

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 14násobně vyšší než u pacientů léčených kyselinou bempedoovou v dávce 180 mg denně.

Ezetimib

V klinických studiích podávání ezetimibu v dávce 50 mg/den 15 zdravým subjektům až po dobu 14 dnů nebo v dávce 40 mg/den 18 pacientům s primární hypercholesterolemií až po dobu 56 dnů nevedlo ke zvýšení výskytu 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 Kombinace různých látek upravujících hladinu lipidů, ATC kód: C10BA10

Mechanismus účinku

Přípravek Nustendi obsahuje kyselinu bempedoovou a ezetimib, dvě složky snižující hladinu LDL-C se vzájemně komplementárními mechanismy účinku. Snižuje zvýšenou hladinu LDL-C prostřednictvím duální 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 exprimována primárně v játrech a ne v kosterním svalstvu. Inhibice ACL pomocí ETC-1002-CoA vede ke 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 vychytávání 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. U pacientů s hyperlipidemií kyselina bempedoová snižuje hladinu C-reaktivního proteinu (CRP).

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 hemoglobinu A1c (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 četnosti hypoglykemie.

Elektrofyzologie srdce

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

Účinek ezetimibu nebo kombinovaného režimu kyseliny bempedoové /ezetimibu na interval QT dosud nebyl hodnocen.

Klinická účinnost a bezpečnost

U ezetimibu v dávce 10 mg bylo pozorováno snížení frekvence kardiovaskulárních příhod.

Klinická účinnost a bezpečnost u primární hypercholesterolemie a smíšené dyslipidemie

Účinnost přípravku Nustendi byla posouzena analýzou citlivosti u 301 pacientů, kterým byla léčba podávána v rámci studie CLEAR Combo (Studie 1002-053). V rámci této analýzy byly vyloučeny veškeré údaje z 3 zařízení (81 pacientů) v důsledku systematické non-compliance ze strany pacientů ve všech čtyřech léčebných režimech. Studie měla podobu 4ramenného, multicentrického, randomizovaného, dvojitého zaslepeného 12týdenního klinického hodnocení s paralelními skupinami pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem a hyperlipidemií. Pacienti randomizovaní v poměru

2 : 2 : 2 : 1 užívali buď přípravek Nustendi perorálně v dávce 180 mg/10 mg denně (n=86), kyselinu bempedoovou v dávce 180 mg denně (n=88), ezetimib v dávce 10 mg denně (n=86), nebo placebo jednou denně (n=41) jako doplněk k maximální tolerované statinové terapii. Maximální tolerovaná statinová terapie mohla zahrnovat režimy statinové terapie jiné než denní dávkování, nebo nepodávání statinu. Pacienti byli stratifikováni podle kardiovaskulárního rizika a výchozí intenzity statinové terapie. Pacienti na simvastatinu v dávce 40 mg denně nebo vyšší nebyli do klinického hodnocení zařazeni.

Demografické údaje a výchozí charakteristiky onemocnění byly mezi jednotlivými léčebnými rameny vyrovnané. Celkově činil průměrný věk na začátku studie 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 % Asijci a 1 % bylo jiné rasy. V době randomizace 61 % pacientů užívajících kyselinu bempedoovou/ezetimib, 69 % pacientů na kyselině bempedoové, 63 % pacientů na ezetimibu a 66 % pacientů na placebo užívalo statinovou terapii; u 36 % pacientů užívajících kyselinu bempedoovou/ezetimib, 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 3,9 mmol/l (149,7 mg/dl). Většina pacientů (94 %) studii dokončila.

Od zahájení studie 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 na snížení hladiny LDL-C byly pozorovány již ve 4. týdnu a účinnost byla zachována po celou dobu klinického 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 u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem a hyperlipidemií v základních režimech statinové terapie (průměrná procentuální změna od zahájení studie do 12. týdne)

	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 pomocí 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 pomocí 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 pomocí 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 pomocí 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 k základní terapii ezetimibem

Studie CLEAR Tranquility (Studie 1002-048) byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná 12týdenní studie primární hyperlipidemie fáze III, jejímž cílem bylo vyhodnotit účinnost kyseliny bempedoové oproti placebo na snížení hladiny LDL-C, pokud byla přidána jako doplněk k ezetimibu u pacientů se zvýšenou hladinou LDL-C a anamnézou intolerance statinu, kteří nedokázali tolerovat vyšší než nejnižší schválenou počáteční dávku statinu. Do klinického hodnocení bylo zařazeno 269 pacientů randomizovaných v poměru 2 : 1 k užívání kyseliny bempedoové (n=181) nebo placebo (n=88) jako doplněk k ezetimibu 10 mg denně po dobu 12 týdnů.

Celkově byl průměrný věk na začátku studie 64 let (rozmezí: 30 až 86 let), 55 % bylo ve věku 65 let nebo starších, 61 % tvořily ženy, 89 % subjektů byli běloši, 8 % černoši, 2 % Asijci a 1 % bylo jiné rasy. Průměrná výchozí hladina LDL-C činila 3,3 mmol/l (127,6 mg/dl). 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 zahájení studie 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 s intolerancí statinu na základní terapii ezetimibem (průměrná procentuální změna od zahájení studie do 12. týdne)

	CLEAR Tranquility (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 pomocí LS	-23,5	5,0
non-HDL-C ^a , n	175	82
Průměr vypočtený pomocí LS	-18,4	5,2
apo B ^a , n	180	86
Průměr vypočtený pomocí LS	-14,6	4,7
TC ^a , n	176	82
Průměr vypočtený pomocí 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. Procentuální změna od výchozí hodnoty byla analyzována pomocí analýzy kovariance (ANCOVA), přičemž strata léčby a randomizace byla použita jako faktory a výchozí parametr lipidů jako kovariát.

Klinická účinnost a bezpečnost v prevenci kardiovaskulárních příhod

Studie CLEAR Outcomes (Studie 1002-043) byla multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, příhodami řízené klinické hodnocení u 13 970 dospělých pacientů s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (*cardiovascular disease*, CVD) (70 %) nebo s vysokým rizikem aterosklerotického CVD (30 %). Pacienti s prokázaným CVD měli v anamnéze potvrzenou ischemickou chorobu srdeční, symptomatické onemocnění periferních tepen a/nebo cerebrovaskulární aterosklerotické onemocnění. Za pacienty s vysokým rizikem vzniku CVD, u kterých nebylo CVD prokázano, byli považováni ti, kteří splnili alespoň jedno z následujících kritérií: (1) diabetes mellitus (1. nebo 2. typu) u žen starších 65 let nebo u mužů starších 60 let; nebo (2) Reynoldsovo skóre rizika > 30 % nebo skóre rizika dle SCORE $> 7,5$ % v průběhu 10 let; nebo (3) kalciové skóre v koronárních tepnách > 400 Agatstonových jednotek kdykoli v minulosti. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k užívání buď kyseliny bempedoové v dávce 180 mg za den ($n = 6 992$) nebo placebo ($n = 6 978$) samostatně nebo jako doplněk k jiné základní terapii snižující hladinu lipidů, která mohla zahrnovat velmi nízké dávky statinů. Celkově bylo více než 95 % pacientů sledováno až do konce studie nebo do úmrtí a méně než 1 % pacientů bylo ztraceno ze sledování. Medián doby sledování byl 3,4 roku.

Průměrný věk na začátku studie byl 65,5 let, přičemž 48 % osob byly ženy, 91 % subjektů byli běloši. Mezi vybrané další výchozí charakteristiky patřila hypertenze (85 %), diabetes mellitus (46 %), pre-diabetes mellitus (42 %), stávající uživatel tabáku (22 %), eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (21 %) a průměrný index tělesné hmotnosti (BMI) 29,9 kg/m². Průměrná výchozí hodnota LDL-C byla 3,6 mmol/l (139 mg/dl). Na začátku studie 41 % pacientů užívalo alespoň jednu lipidy modifikující terapii, včetně ezetimibu (12 %), a velmi nízké dávky statinů (23 %).

Kyselina bempedoová významně snižovala riziko primárního složeného cílového parametru závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (*major adverse cardiovascular events*, MACE-4) zahrnující kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkovou příhodu nebo koronární revaskularizaci, a to o 13 % ve srovnání s placebem (poměr rizik: 0,87; 95% CI: 0,79; 0,96;

p = 0,0037); a riziko klíčového sekundárního složeného cílového parametru MACE-3 (kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda) bylo významně sníženo o 15 % ve srovnání s placebem (poměr rizik: 0,85; 95% CI: 0,76; 0,96; p = 0,0058). Primární složený cílový parametr byl obecně konzistentní ve všech předem specifikovaných podskupinách (včetně výchozího věku, rasy, etnické příslušnosti, pohlaví, kategorie LDL-C, užívání statinů, užívání ezetimibu a přítomnosti diabetu). Bodový odhad poměru rizik MACE-4 byl 0,94 (95% CI: 0,74; 1,20) v podskupině pacientů užívajících ezetimib na počátku léčby. U omezené podskupiny pacientů užívajících ezetimib na počátku léčby a s vysokým kardiovaskulárním rizikem (n=335) bylo snížení hladiny LDL-C -26,7 % (95% CI: -30,9 %; -22,4 %), ale snížení kardiovaskulárního rizika nebylo možné odhadnout.

Účinek kyseliny bempedoové na jednotlivé složky primárního cílového parametru zahrnoval 27% snížení rizika nefatálního infarktu myokardu a 19% snížení rizika koronární revaskularizace ve srovnání s placebem. Ve srovnání s placebem nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve snížení rizika nefatální cévní mozkové příhody a rizika kardiovaskulárního úmrtí. Výsledky primárních a klíčových sekundárních cílových parametrů účinnosti jsou uvedeny v tabulce 4. Níže na obrázcích 1 a 2 jsou uvedeny odhady Kaplanovy-Meierovy křivky kumulativní incidence primárního cílového parametru MACE-4 a sekundárního cílového parametru MACE-3. Kumulativní incidence primárního cílového parametru MACE-4 se liší od 6. měsíce.

Dále byl rozdíl mezi kyselinou bempedoovou a placebem v průměrné procentuální změně LDL-C od výchozího stavu do 6. měsíce -20 % (95% CI: -21 %, -19 %).

Tabulka 4: Účinek kyseliny bempedoové na závažné kardiovaskulární příhody

	Kyselina bempedoová n = 6 992	Placebo n = 6 978	Kyselina bempedoová vs. placebo
Cílový parametr	n (%)	n (%)	Poměr rizik ^a (95% CI) p-hodnota ^b
Primární složený cílový parametr			
Kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, koronární revaskularizace (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79; 0,96) 0,0037
Jednotlivé primární cílové parametry			
Nefatální infarkt myokardu	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62; 0,87)
Koronární revaskularizace	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92)
Nefatální cévní mozková příhoda	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64; 1,05)
Kardiovaskulární úmrtí	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88; 1,24)
Klíčový sekundární cílový parametr			
Kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76; 0,96) 0,0058
Fatální a nefatální infarkt myokardu	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66; 0,91)

	Kyselina bempedoová n = 6 992	Placebo n = 6 978	Kyselina bempedoová vs. placebo
Cílový parametr	n (%)	n (%)	Poměr rizik ^a (95% CI) <i>p</i> -hodnota ^b
			0,0016
Koronární revaskularizace	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72; 0,92) 0,0013
Fatální a nefatální cévní mozková příhoda	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67; 1,07) NS

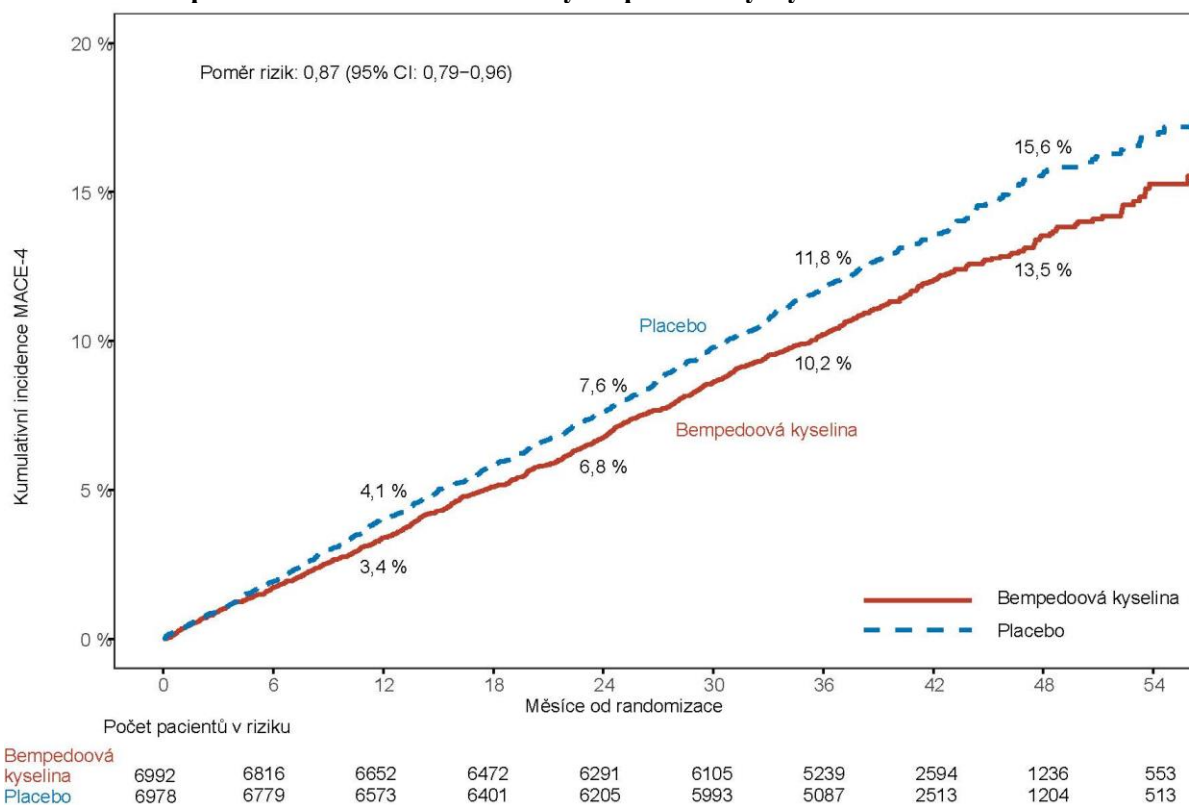
CI = interval spolehlivosti (*confidence interval*); MACE = závažná nežádoucí kardiovaskulární příhoda (*major adverse cardiovascular event*); NS = nevýznamný (*not significant*)

a. Poměr rizik a odpovídající 95% CI byly založeny na Coxově modelu proporcionálního rizika, kde léčba byla vysvětlující proměnná.

b. *p*-hodnota byla založena na logaritmickém testu.

Poznámka: Tato tabulka též znázorňuje dobu do prvního výskytu pro každou ze složek MACE; pacienti mohou být zahrnuti do více než 1 kategorie.

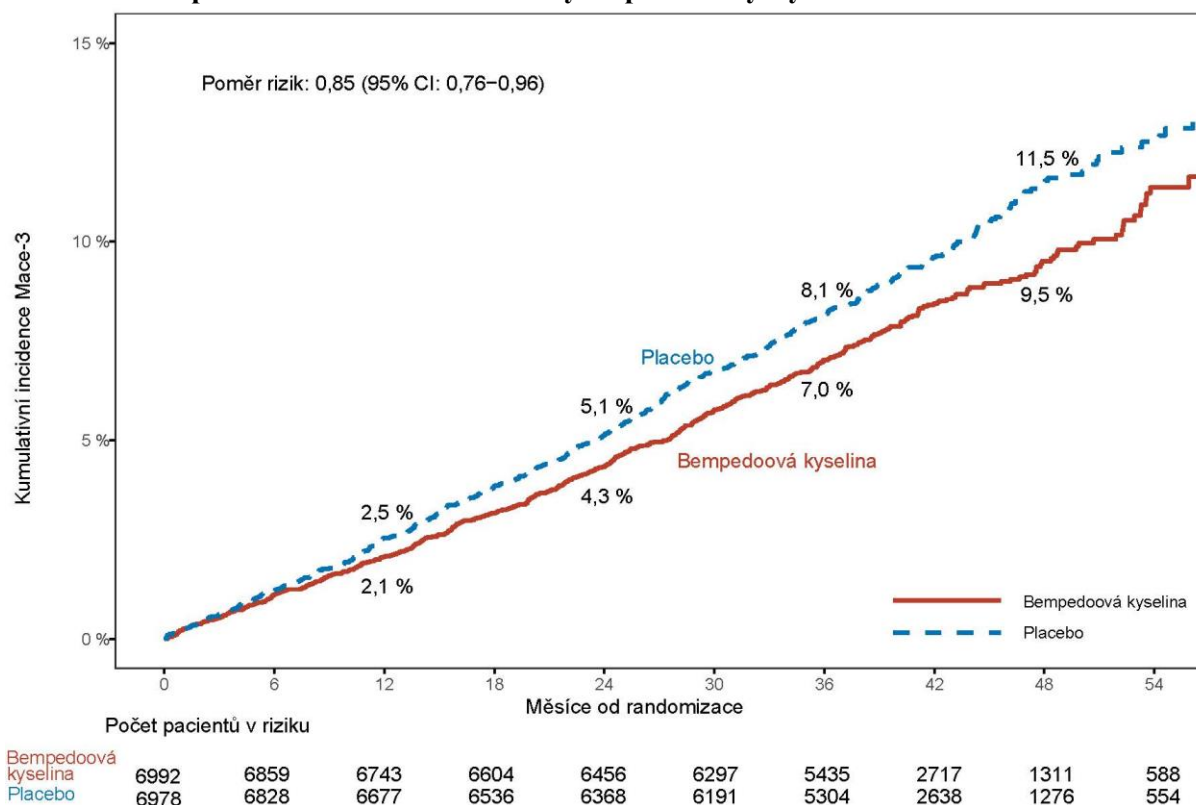
Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka doby do prvního výskytu MACE-4



MACE = závažná nežádoucí kardiovaskulární příhoda (*major adverse cardiovascular event*)

Poznámka: MACE-4 je definován jako složený cílový parameter zahrnující úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkovou příhodu nebo koronární revaskularizaci.

Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka doby do prvního výskytu MACE-3



MACE = závažná nežádoucí kardiovaskulární příhoda (*major adverse cardiovascular event*)

Poznámka: MACE-3 je definován jako složený cílový parameter zahrnující úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozkovou příhodu.

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Přípravek Nustendi

Biologická dostupnost tablet kyseliny bempedoové/ezetimibu byla obdobná jako při společném podávání jednotlivých tablet. Hodnoty maximální sérové koncentrace ($C_{\max}$) kyseliny bempedoové a jejího aktivního metabolitu (ESP15228) byly u přípravků obdobné, ale hodnoty $C_{\max}$ ezetimibu a ezetimib-glukuronidu byly přibližně o 13 %, respektive o 22 % nižší u kyseliny bempedoové/ezetimibu 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 1,6násobně, respektive 1,8násobně 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 ezetimib-glukuronidu v játrech a následně k jeho sníženému odbourávání. AUC a $C_{\max}$ ezetimibu se zvýšily o méně než 20 %.

Kyselina bempedoová

Farmakokinetické údaje naznačují, že kyselina bempedoová je vstřebávána do maximální koncentrace s mediánem doby 3,5 hodiny při podání ve formě přípravku Nustendi 180 mg tablety.

Farmakokinetické parametry kyseliny bempedoové jsou uvedeny jako průměr [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 kyseliny bempedoové 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 kyseliny bempedoové/ezetimibu 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 metabolických interakcí *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 eliminace 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 plazmatické 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 UDP-glukuronyltransferázy 2B7 (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 je známo, že jsou metabolizovány enzymy 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 cytochromu P450 nebo N-acetyltransferázou. Ezetimib je metabolizován primárně v tenkém střevě a v játrech glukoronidovou 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 o významné enterohepatické recirkulaci.

Eliminace

Kyselina bempedoová

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

Po podání jednorázové perorální 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 ^{14}C -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 % podané radioaktivity nalezeno ve stolici a 11 % 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 v populační farmakokinetické analýze 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 1,4násobně (90% PI: 1,3; 1,4), respektive 1,9násobně (90% PI: 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 ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) zvýšila 2,4násobně ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Do klinických studií přípravku Nustendi nebyli zařazeni 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 $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) se průměrná AUC celkového ezetimibu zvýšila přibližně 1,5násobně 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 12násobně 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 u pacientů s normální funkcí jater nebo lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater (třída A nebo B podle Childa a Pugh) po podání jednorázové dávky ($n=8/\text{skupinu}$). 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 a Pugh).

Ezetimib

Po podání jednorázové dávky 10 mg ezetimibu se průměrná AUC celkového ezetimibu zvýšila přibližně 1,7násobně u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A podle Childa a Pugh) 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 a Pugh) byla průměrná AUC celkového ezetimibu přibližně 4násobně 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 ($< 73 \text{ kg}$) byl asociován s přibližně o 30 % vyšší expozicí. Zvýšená expozice nebyla klinicky významná a nedoporučuje se žádná úprava dávky na základě tělesné hmotnosti.

Ezetimib

Geriatric

Ve studii několika dávek ezetimibu podávaného v dávce 10 mg jednou denně po dobu 10 dnů byly koncentrace celkového ezetimibu v plazmě asi 2násobně 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

Přípravek Nustendi

Společné podávání kyseliny bempedoové s dávkami ezetimibu potkanům při celkové systémové expozici > 50 krát vyšší, než je klinická expozice u lidí, nezměnilo toxikologický profil kyseliny

bempedoové ani ezetimibu. Kyselina bempedoová v kombinaci s ezetimibem nezměnila účinky kyseliny bempedoové ani ezetimibu na profil embryu/fetálního vývoje.

Kyselina bempedoová

Ve standardní sérii studií genotoxicity 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 samečů a incidenci hepatocelulárních tumorů u myších samečů. Jelikož v celoživotních biologických zkouškách na hlodavcích se jedná o časté tumory a mechanismus tumorigeneze je sekundární vzhledem k alfa aktivaci receptorů aktivovaných proliferátory peroxizomů (*peroxisome proliferator-activated receptor*, PPAR) specifických 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 dávce ≥ 30 mg/kg/den nebo 4násobku expozice u lidí při dávce 180 mg. Reverzibilní, neadverzní změny laboratorních parametrů indukující účinky na játra, pokles parametrů červených krvinek a koagulace, a zvýšení hladiny dusíku močoviny a kreatininu byly pozorovány u potkanů i opic při tolerovaných dávkách. Dávka, při které nebyly pozorovány nežádoucí účinky (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) v chronických studiích činila 10 mg/kg/den u potkanů, asociovaná s expozicí nižší než expozice dávce 180 mg u lidí, a 60 mg/kg/den u opic, asociovaná s 15násobkem expozice dávce 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 dávce 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 dávkách ≥ 30 mg/kg/den nebo 4násobku systémové expozice dávce 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 dávce 180 mg u lidí. Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje vykazovali potkaní, 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 dávce 10 mg/kg/den, což je méně než expozice dávce 180 mg u lidí.

Podávání kyseliny bempedoové samečům 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 dávkách ≥ 30 mg/kg/den, bez účinku na fertilitu samečů či samic nebo na parametry spermatu při dávce 60 mg/kg/den (4násobek, respektive 9násobek systémové expozice dávce 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 jednoroční 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 samotnými 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 *in vivo* a *in vitro* zkoušek ezetimibu podávaného samostatně nebo spolu se statiny neprokázala žádný genotoxický potenciál. Dlouhodobé testy karcinogenity ezetimibu byly negativní.

Ezetimib neměl žádný účinek na fertilitu 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 samic králíků byl pozorován malý počet kosterních deformit (srostlé hrudní a kaudální obratle, snížený počet kaudálních obratlů). Současné podávání ezetimibu s lovastatinem vedlo k embryoletálním účinkům.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Hyprolóza (E 463)
Magnesium-stearát (E 470b)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Natrium-lauryl-sulfát (E 487)
Povidon (K 30) (E 1201)

Potahová vrstva

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E 1203)
Mastek (E 553b)
Oxid titaničitý (E 171)
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)
Glycerol-monooktanodekanoát
Natrium-lauryl-sulfát (E 487)
Hlinitý lak brilantní modře FCF (E 133)

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

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

Polyvinylchloridové (PVC)/PCTFE/hliníkové blistry.
Velikosti balení 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 nebo 100 potahovaných tablet.
Polyvinylchloridové (PVC)/PCTFE/hliníkové perforované jednodávkové blistry.
Velikosti balení 10 × 1, 50 × 1 nebo 100 × 1 potahovaná tableta.

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. března 2020
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://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 / VÝROBCI 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.

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
kyselina bempedoová / ezetimib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 180 mg kyseliny bempedoové a 10 mg ezetimibu.

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
kyselina bempedoová / ezetimib

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 kyselina bempedoová / ezetimib

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 tuků, v krvi. Tím, že přípravek Nustendi snižuje hladinu „špatného“ cholesterolu, může pomoci snížit riziko kardiovaskulárního onemocnění.

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

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

K čemu se přípravek Nustendi používá

- K léčbě dospělých s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií, což jsou onemocnění způsobující vysokou hladinu cholesterolu v krvi. Užívá se jako doplněk k dietě snižující hladinu cholesterolu.
- K léčbě dospělých s vysokou hladinou cholesterolu v krvi, kteří již trpí kardiovaskulárním onemocněním nebo mají jiná onemocnění, která je vystavují vyššímu riziku kardiovaskulárních příhod.

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, přečtěte si 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.

Lékař by Vám měl provést krevní test, než začnete přípravek Nustendi užívat společně se statinem (lékem používaným ke snížení hladiny cholesterolu). Důvodem je ověření správné funkce jater.

Pokud užíváte statiny, neprodleně informujte svého lékaře o jakékoli neobjasněné svalové bolesti, citlivosti nebo slabosti (viz „Další léčivé přípravky a přípravek Nustendi“).

Pokud plánujete otěhotnět, promluvte si nejdříve se svým lékařem. Lékař Vám poradí, jak ukončit užívání přípravku Nustendi dříve, než přestanete používat jakoukoli formu antikoncepce.

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 neprodleně 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 (zánětu jater) typu C).
- fenofibrát nebo gemfibrozil (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 poškodit Vaše nenarozené dítě. Pokud otěhotníte během užívání tohoto léčivého přípravku, okamžitě se obraťte na svého lékaře a přestaňte přípravek Nustendi užívat.

- **Těhotenství**

Před zahájením léčby je třeba potvrdit, že nejste těhotná, a že používáte účinnou antikoncepci dle doporučení lékaře. Pokud užíváte perorální antikoncepci a objeví se u Vás průjem nebo zvracení, které trvají déle než 2 dny, musíte používat alternativní metodu antikoncepce (např. kondom, diafragma) po dobu 7 dní od odeznění těchto příznaků.

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 snížena, 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)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Nustendi

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

- dávku ještě tentýž den, užijte zapomenutou dávku a další den pokračujte další dávkou v obvyklou dobu.
- dávku z předchozího dne, užijte tabletu v obvyklou dobu a nenahrazujte zapomenutou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Nustendi

Nepřestávejte užívat přípravek Nustendi, pokud Vám to nepovolil lékař, protože 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 závažných nežádoucích účinků (frekvence výskytu není známa):

- svalová bolest, citlivost nebo slabost (myopatie/rhabdomyolýza)
- nažloutlá kůže a oči, bolest břicha, tmavá moč, oteklé kotníky, snížená chuť k jídlu a únava, což mohou být známky problémů s játry (hepatitida neboli zánět jater)
- alergické reakce včetně vyrážky a kopřivky; vystouplá červená vyrážka, někdy s terčovitými lézemi (přecitlivělost/erythema multiforme)
- potíže s dýcháním nebo otok obličeje, rtů, hrdla nebo jazyka (anafylaxe/angioedém)
- žlučové kameny nebo zánět žlučníku (cholelitiáza/cholecystitida), které mohou způsobovat bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení, zánět slinivky břišní, často doprovázený silnou bolestí břicha (pankreatitida)
- 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
- vysoká hladina kyseliny močové v krvi způsobující otok a bolest kloubů (dna)
- snížená chuť k jídlu
- závrať, bolest hlavy
- vysoký krevní tlak
- kašel
- zácpa, průjem, bolest břicha
- pocit na zvracení
- 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 slabost, bolest kloubů (artralgie)
- zvýšená hladina kreatininu a dusíku močoviny v krvi (laboratorní testy funkce ledvin)
- neobvyklá vyčerpanost (únava) či slabost (astenie)

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

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 (šíje), bolest na hrudi, bolest
- pokles tělesné hmotnosti
- svalová slabost

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 za EXP. 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 kyselina bempedoová a ezetimib. Jedna potahovaná tableta obsahuje 180 mg kyseliny bempedoové a 10 mg ezetimibu.
- Dalšími složkami jsou:
 - monohydrát laktózy (viz závěr bodu 2 „Přípravek Nustendi obsahuje laktózu a sodík“)
 - mikrokrytalická celulóza (E 460)
 - sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A) (viz závěr bodu 2 „Přípravek Nustendi obsahuje laktózu a sodík“)
 - hyprolóza (E 463)
 - magnesium-stearát (E 470b)
 - koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
 - natrium-lauryl-sulfát (E 487) (viz závěr bodu 2 „Přípravek Nustendi obsahuje laktózu a sodík“)

- povidon (K 30) (E 1201)
- částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E 1203), mastek (E 553b), oxid titaničitý (E 171), hlinitý lak indigokarmínu (E 132), glycerol-monooctanodekanoát, hlinitý lak brilantní modře FCF (E 133)

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 hliníku 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

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

България

Zentiva, k.s.
Тел.: + 359 24417136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

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

Další zdroje informací

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