

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nustendi 180 mg/10 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 180 mg bempedoinsyre og 10 mg ezetimib.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver 180 mg/10 mg filmdrasjerte tablett inneholder 71,6 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Blå, oval filmdrasjert tablett på cirka 15,00 mm × 7,00 mm × 5,00 mm preget med «818» på den ene siden og «ESP» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi

Nustendi er indisert til voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi, som et tillegg til diett:

- i kombinasjon med et statin hos pasienter som ikke oppnår behandlingsmål for low-density lipoprotein kolesterol (LDL-C) med en maksimal tolerert dose av et statin i tillegg til ezetimib (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4)
- alene hos pasienter som enten er statinintolerante eller hos pasienter der statiner er kontraindisert, og som ikke oppnår behandlingsmål for LDL-kolesterol med kun ezetimib
- hos pasienter som allerede blir behandlet med kombinasjonen av bempedoinsyre og ezetimib som separate tabletter, med eller uten statin.

Kardiovaskulær sykdom

Nustendi er indisert til voksne med etablert eller forhøyet risiko for aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom for å redusere kardiovaskulær risiko ved å senke nivåene av LDL-kolesterol, som et tillegg til korrigering av andre risikofaktorer:

- hos pasienter som får en maksimal tolerert dose av et statin og ikke er tilstrekkelig kontrollert med tilleggsbehandling med ezetimib, eller
- hos pasienter som er statinintolerante, eller hos pasienter der statiner er kontraindisert, og ikke er tilstrekkelig kontrollert med behandling med ezetimib, eller
- hos pasienter som allerede blir behandlet med kombinasjonen av bempedoinsyre og ezetimib som separate tabletter.

For studieresultater om effekter på LDL-kolesterol, kardiovaskulære hendelser og studerte populasjoner, se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen av Nustendi er én filmdrasjert tablett med 180 mg/10 mg tatt én gang daglig.

Samtidig administrering med gallesyrebindende resiner

Nustendi skal administreres minst 2 timer før eller minst 4 timer etter administrasjon av et gallesyrebindende resin.

Samtidig behandling med simvastatin

Når Nustendi brukes i kombinasjon med simvastatin, skal simvastatin-dosen begrenses til 20 mg daglig (eller 40 mg daglig for pasienter med alvorlig hyperkolesterolemi og høy risiko for kardiovaskulære komplikasjoner, som ikke har oppnådd behandlingsmålene sine med lavere doser, og når fordelene forventes å veie opp for de potensielle risikoene) (se pkt. 4.4 og 4.5).

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med mildt eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det er begrenset med data tilgjengelig på bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (definert som estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²). Bruk av bempedoinsyre hos pasienter med terminal nyresvikt (ESRD, end stage renal disease) som får dialyse, har ikke blitt studert med bempedoinsyre. Det kan være nødvendig med særlig overvåkning for bivirkninger hos slike pasienter når de behandles med Nustendi (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A). Behandling med Nustendi anbefales ikke hos pasienter med moderat (Child-Pugh B) eller alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon på grunn av økt eksponering for ezetimib hos slike pasienter og de ukjente virkningene som følge av dette (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Nustendi hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Hver filmdrasjerte tablett skal tas oralt, med eller uten mat. Tabletten skal svelges hel.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.6).
- Amming (se pkt. 4.6).
- Samtidig bruk med simvastatin > 40 mg daglig (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).
- Samtidig behandling med Nustendi og et statin er kontraindisert hos pasienter med aktiv leversykdom eller uforklarlige, vedvarende forhøyelser i serumtransaminaser.
- Når det gis samtidig behandling med Nustendi og et statin, må preparatomtalen for det bestemte statinet leses.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Potensiell risiko for myopati ved samtidig bruk av statiner

Bempedoinsyre øker plasmakonsentrasjoner av statiner (se pkt. 4.5). Statiner forårsaker av og til myopati. I sjeldne tilfeller kan myopati utvikle seg til rabdomyolyse, med eller uten akutt nyresvikt sekundært til myoglobinuri, og være fatalt. Ved bruk av ezetimib etter markedsføring har noen svært sjeldne tilfeller av myopati og rabdomyolyse blitt rapportert. De fleste pasienter som utviklet rabdomyolyse, tok et statin samtidig med ezetimib.

Pasienter som bruker Nustendi som tilleggshandling til et statin, bør overvåkes for bivirkninger assosiert med bruk av høye doser statiner. Alle pasienter som bruker Nustendi som tilleggshandling til et statin, skal informeres om den potensielt økte risikoen for myopati og få beskjed om å rapportere eventuelle uforklarlige muskelsmerter, -ømhet eller -svakhet umiddelbart. Hvis slike symptomer forekommer mens en pasient behandles med Nustendi og et statin, skal en lavere maksimaldose av det samme statinet eller et alternativt statin vurderes, eller seponering av Nustendi og oppstart av en annen lipidsenkende behandling skal vurderes, under nøye overvåkning av lipidnivåer og bivirkninger. Nustendi og det statinet pasienten tar samtidig må seponeres umiddelbart dersom myopati bekreftes av et kreatinfosfokinase-nivå (CPK) $> 10 \times$ øvre normalgrense (ULN).

Myositt med et CPK-nivå $> 10 \times$ ULN ble rapportert sjelden med bempedoinsyre og bakgrunnsbehandling med simvastatin 40 mg. Simvastatin i doser > 40 mg skal ikke brukes sammen med Nustendi (se pkt. 4.2 og 4.3).

Økt urinsyrenivå i serum

Bempedoinsyre kan heve urinsyrenivået i serum på grunn av hemming av organisk aniontransportør 2 (OAT2) i nyretubuli, og kan forårsake eller forverre hyperurikemi og fremskynde urinsyregikt hos pasienter med urinsyregikt i anamnesen eller som er predisponert for urinsyregikt (se pkt. 4.8). Behandling med Nustendi skal seponeres hvis det oppstår hyperurikemi med symptomer på urinsyregikt.

Forhøyede leverenzzymer

I kliniske studier har det blitt rapportert om forhøyede leverenzzymer på $> 3 \times$ ULN av alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) ved bruk av bempedoinsyre. Disse forhøyelsene har vært asymptomatiske og ikke assosiert med forhøyelser $\geq 2 \times$ ULN av bilirubin eller kolestase, og har returnert til baseline når behandlingen har fortsatt, eller etter seponering av behandling. Det har blitt observert transaminaseforhøyelser ($\geq 3 \times$ ULN) i kontrollerte studier med samtidig administrering av ezetimib med et statin. Det bør utføres leverfunksjonstester ved oppstart av behandlingen. Behandling med Nustendi skal seponeres hvis en økning i transaminaser på $> 3 \times$ ULN vedvarer (se pkt. 4.3 og 4.8).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er begrenset erfaring med bruk av bempedoinsyre hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (definert som $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²), og bruk av bempedoinsyre hos pasienter med terminal nyresvikt som får dialyse, har ikke blitt studert med bempedoinsyre (se pkt. 5.2). Det kan være nødvendig med særlig overvåkning for bivirkninger hos slike pasienter når de behandles med Nustendi.

Nedsatt leverfunksjon

Nustendi anbefales ikke til pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B og C) på grunn av økt eksponering for ezetimib hos slike pasienter og de ukjente virkningene som følge av dette (se pkt. 5.2).

Fibrater

Sikkerhet og effekt av ezetimib administrert med fibrater har ikke blitt fastslått. Hvis gallestein (kolelittiasis) mistenkes hos en pasient som mottar Nustendi og fenofibrat, er undersøkelser av galleblæren indisert, og denne behandlingen bør seponeres (se pkt. 4.5 og 4.8).

Ciklosporin

Det må utvises forsiktighet ved oppstart med Nustendi dersom pasienten behandles med ciklosporin. Konsentrasjoner av ciklosporin må overvåkes hos pasienter som mottar Nustendi og ciklosporin (se pkt. 4.5).

Antikoagulasjonsmidler

Det må utføres hensiktsmessige kontroller av INR-verdi (International Normalised Ratio) hvis Nustendi kombineres med warfarin, andre kumarin-antikoagulantia eller fluindion (se pkt. 4.5).

Prevensjonstiltak hos fertile kvinner

Før behandlingsstart hos fertile kvinner skal det gis egnet informasjon om sikre prevensjonsmetoder, og sikker prevensjon skal tas i bruk.

Pasienter som bruker østrogenbasert oral prevensjon skal informeres om mulig tap av effekt som følge av diaré og/eller oppkast. Pasienter skal rådes til å kontakte lege og avbryte behandlingen umiddelbart dersom de planlegger å bli gravide eller dersom de blir gravide (se pkt. 4.6).

Pasienter med høy risiko for kardiovaskulær sykdom

Dokumentasjon for bruk av den faste legemiddelkombinasjonen med bempedoinsyre og ezetimib hos pasienter med høy risiko for kardiovaskulær sykdom foreligger kun for den lipidsenkende effekten, da redusert kardiovaskulær risiko ikke kunne estimeres hos pasienter som fikk ezetimib som forebyggende behandling (se pkt. 5.1).

Hjelpestoffer

Nustendi inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 180 mg/10 mg filmdrasjerte tablett (daglig dose), og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen spesifikke studier av farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner med Nustendi har blitt utført. Interaksjoner som kan forekomme med Nustendi er fastslått via studier som har identifisert legemiddelinteraksjoner med bempedoinsyre eller ezetimib hver for seg.

Virknninger av andre legemidler på de enkelte virkestoffene i Nustendi

Fibrater

Samtidig bruk av fenofibrat eller gemfibrozil ga en moderat økning i totale konsentrasjoner av ezetimib (henholdsvis ca. 1,5 ganger og 1,7 ganger). Fenofibrat kan øke utskillelse av kolesterol i gallen, som fører til gallestein. I en preklinisk studie med hunder økte ezetimib kolesterol i gallen fra galleblæren (se pkt. 5.3). En risiko for gallestein ved bruk av Nustendi, kan ikke utelukkes.

Hvis kolelittiasis mistenkes hos en pasient som mottar Nustendi og fenofibrat, er studier av galleblæren indisert og alternativ lipidsenkende behandling bør vurderes (se pkt. 4.4).

Ciklosporin

I en studie av åtte nyretransplanterte pasienter med kreatininclearance > 50 ml/min på en stabil dose med ciklosporin, resulterte en enkeltdose på 10 mg ezetimib i en 3,4 ganger (område på 2,3 til 7,9 ganger) økning i gjennomsnittlig AUC (arealet under kurven) for total ezetimib sammenlignet med en frisk kontrollgruppe fra en annen studie (n=17) som fikk ezetimib alene. I en annen studie ble det påvist en 12 ganger høyere eksponering for total ezetimib hos en nyretransplantert pasient som fikk ciklosporin og flere andre legemidler, sammenlignet med samtidige kontroller som kun fikk ezetimib. I en overkrysningsstudie over to perioder fikk tolv friske forsøkspersoner 20 mg ezetimib daglig i 8 dager og en enkeltdose ciklosporin på 100 mg på dag 7. Dette resulterte i en gjennomsnittlig økning på 15 % i AUC for ciklosporin (spredning fra 10 % reduksjon til 51 % økning) sammenlignet med en enkeltdose på 100 mg ciklosporin alene. Det har ikke blitt utført en kontrollert studie av effekten av samtidig administrert ezetimib på eksponeringen for ciklosporin hos nyretransplanterte pasienter. Det må utvises forsiktighet ved oppstart med Nustendi dersom pasienten behandles med ciklosporin. Konsentrasjoner av ciklosporin må overvåkes hos pasienter som mottar Nustendi og ciklosporin (se pkt. 4.4).

Kolestyramin

Samtidig administrasjon av kolestyramin reduserte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib (ezetimib pluss ezetimibglukuronid) med ca. 55 %. Den trinnvise reduksjonen av LDL-kolesterol som følge av å kombinere Nustendi med kolestyramin kan avta på grunn av denne interaksjonen (se pkt. 4.2).

Transportørmiddelede legemiddelinteraksjoner

In vitro studier av legemiddelinteraksjoner antyder at bempedoinsyre, inkludert dets aktive metabolitt og glukuronidform, ikke er substrater for velkjente transportører, bortsett fra bempedoinsyre-glukuronidet som er et substrat for OAT3.

Probenecid

Probenecid, en hemmer av glukuronidkonjugering, ble studert for å evaluere den potensielle virkningen av slike hemmere på farmakokinetikken til bempedoinsyre. Bempedoinsyre 180 mg ble administrert ved oppnådd steady-state for probenecid. Det resulterte i en økning på 1,7 ganger i AUC for bempedoinsyre og en økning på 1,9 ganger i AUC for den aktive metabolitten (ESP15228) til bempedoinsyre. Disse økningene er ikke klinisk relevante og påvirker ikke doseanbefalingene.

Virkninger av de enkelte virkestoffene i Nustendi på andre legemidler

Statiner

De farmakokinetiske interaksjonene mellom bempedoinsyre 180 mg og simvastatin 40 mg, atorvastatin 80 mg, pravastatin 80 mg og rosuvastatin 40 mg ble evaluert i kliniske studier. Administrasjon av én enkeltdose simvastatin 40 mg ved oppnådd steady-state for bempedoinsyre 180 mg resulterte i en økning på 2 ganger i eksponering av simvastatinsyre. Økninger på 1,4 til 1,5 ganger i AUC for atorvastatin, pravastatin og rosuvastatin (administrert som enkeltdoser) og/eller deres hovedmetabolitter ble observert ved samtidig administrering med bempedoinsyre 180 mg. Større økninger har blitt observert når disse statinene ble administrert samtidig med en supratherapeutisk dose på 240 mg med bempedoinsyre (se pkt. 4.4).

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner ble sett når ezetimib ble administrert samtidig med atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin eller rosuvastatin.

Transportørmiddelede legemiddelinteraksjoner

Bempedoinsyre og dets glukuronid er svake hemmere av OATP1B1 og OATP1B3 ved klinisk relevante konsentrasjoner. Samtidig administrasjon av Nustendi med legemidler som er substrater for OATP1B1 eller OATP1B3 (dvs. bosentan, fimasartan, asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voksilaprevir og statiner som atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin og simvastatin (se pkt. 4.4)), kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene.

Bempedoinsyre hemmer OAT2 *in vitro*, og det kan være mekanismen ansvarlig for små økninger i serumkreatinin og urinsyre (se pkt. 4.8). Ettersom bempedoinsyre hemmer OAT2 kan det også

potensielt øke plasmakonsentrasjoner av legemidler som er substrater for OAT2. Bempedoinsyre kan også hemme OAT3 svakt ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Antikoagulasjonsmidler

Samtidig administrasjon av ezetimib (10 mg én gang daglig) hadde ingen signifikant effekt på biotilgjengeligheten til warfarin og protrombintiden, i en studie med tolv friske, voksne menn. Etter markedsføring har det imidlertid blitt rapportert om økt INR hos pasienter som fikk ezetimib lagt til warfarin eller fluindion.

Det må utføres hensiktsmessige kontroller av INR-verdi hvis Nustendi kombineres med warfarin, andre kumarin-antikoagulantia eller fluindion (se pkt. 4.4).

Andre interaksjonsstudier

Bempedoinsyre hadde ingen effekt på farmakokinetikken til det orale prevensjonsmidlet noretisteron/etinylostradiol. I kliniske interaksjonsstudier hadde ezetimib ingen effekt på farmakokinetikken til de orale prevensjonsmidlene etinylostradiol og levonorgestrel. Bempedoinsyre hadde ingen effekt på farmakokinetikken eller farmakodynamikken til metformin.

I kliniske interaksjonsstudier hadde ezetimib ingen effekt på farmakokinetikken til dapson, deksametorfan, digoksin, glipizid, tolbutamid eller midazolam ved samtidig administrering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Nustendi er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av Nustendi hos gravide kvinner. Studier med bempedoinsyre på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt 5.3).

Bempedoinsyre kan forårsake fosterskader når det blir gitt under graviditet, fordi det reduserer kolesterolsyntese og muligens syntesen av andre kolesterolderivater som er nødvendige for normal fosterutvikling. Nustendi må seponeres før unnfangelse eller så fort graviditeten planlegges eller oppdages (se pkt. 4.3).

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ukjent om bempedoinsyre/metabolitter eller ezetimib/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger må kvinner som tar Nustendi, ikke amme spedbarna sine. Nustendi er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det foreligger ingen data om effekten av Nustendi på fertiliteten til mennesker. Basert på dyrestudier er det ikke forventet noen effekt på reproduksjon eller fertilitet med Nustendi (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nustendi har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring eller bruk av maskiner og kjøretøy må det tas i betraktning at svimmelhet har blitt rapportert ved bruk av bempedoinsyre og ezetimib (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som ble rapportert oftest med Nustendi var hyperurikemi (4,7 %) og forstoppelse (4,7 %).

I placebokontrollerte fase 3-studier av primær hyperlipidemi med bempedoinsyre var det flere pasienter som seponerte behandlingen blant de som fikk bempedoinsyre sammenlignet med de som fikk placebo på grunn av muskelspasmer (0,7 % kontra 0,3 %), diaré (0,5 % kontra < 0,1 %), smerter i ekstremiteter (0,4 % kontra 0) og kvalme (0,3 % kontra 0,2 %), selv om forskjellene mellom bempedoinsyre og placebo ikke var signifikante.

Alvorlige bivirkninger rapportert for ezetimib var myopati, rabdomyolyse, hepatitt, overfølsomhet, anafylaksi, angioødem, erythema multiforme, gallestein,olecystitt, pankreatitt og trombocytopeni.

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert med Nustendi vises etter organklasser og frekvens i tabell 1. Eventuelle andre bivirkninger som har blitt rapportert med bempedoinsyre (basert på insidensrater fra fase 3-studier av primær hyperlipidemi og eksponeringsjusterte insidensrater fra CLEAR Outcomes-studien), eller ezetimib, er også presentert for å gi en mer omfattende bivirkningsprofil for Nustendi.

Frekvensene er definerte som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger (kliniske studier og erfaring etter markedsføring)

Organklasser	Bivirkninger	Frekvenskategorier
Bivirkninger med Nustendi		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi Redusert hemoglobin	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperurikemi ^a	Vanlige
	Nedsatt appetitt	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine	Vanlige
Karsykdommer	Hypertensjon	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse Diaré Abdominale smerter Kvalme Munntørrehet Flatulens Gastritt	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Økning i leverfunksjonstest ^b	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter Muskelspasmer Myalgi	Vanlige

Organklasser	Bivirkninger	Frekvenskategorier
	Smerter i ekstremiteter Artralgi	
Sykdommer i nyre og urinveier	Økt kreatinin i blodet	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue Asteni	Vanlige
Ytterligere bivirkninger med bempedoinsyre		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Urinsyregikt	Vanlige
	Vektreduksjon ^d	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Økt aspartataminotransferase	Vanlige
	Økt alaninaminotransferase	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Redusert glomerulær filtrasjonshastighet	Vanlige
	Økt urea i blodet	Mindre vanlige
Ytterligere bivirkninger med ezetimib		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet, inkludert utslett, urtikaria, anafylaksi og angioødem	Ikke kjent
Psykiatriske lidelser	Depresjon	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Parestesier ^c	Ikke kjent
Karsykdommer	Hetetokt	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Dyspepsi Gastroøsofageal refluks sykdom	Mindre vanlige
	Pankreatitt	Ikke kjent
Sykdommer i lever og galleveier	Økt aspartataminotransferase Økt alaninaminotransferase Økt gammaglutamyltransferase	Mindre vanlige
	Hepatitt Gallestein Kolecystitt	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus ^c	Mindre vanlige
	Erythema multiforme	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Økt kreatinfosfokinase (CPK) i blodet	Vanlige
	Nakkesmerter Muskelsvakhet ^c	Mindre vanlige
	Myopati/rabdomyolyse	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Brystsmerter Smerter Perifert ødem ^c	Mindre vanlige

a. Hyperurikemi omfatter hyperurikemi og økt urinsyre

b. Økning i leverfunksjonstest omfatter økning i leverfunksjonstest og unormal leverfunksjonstest

c. Bivirkninger med ezetimib ved samtidig administrering med et statin

d. (CLEAR Outcomes-studien) Vektreduksjon ble kun observert hos pasienter med en baseline kroppsmasseindeks (KMI) på $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, med en gjennomsnittlig vektreduksjon på -2,28 kg ved måned 36. Gjennomsnittlig reduksjon i kroppsvekt var $\leq 0,5 \text{ kg}$ hos pasienter med en baseline KMI på 25 til $< 30 \text{ kg/m}^2$. Bempedoinsyre var ikke assosiert med en gjennomsnittlig endring i kroppsvekt hos pasienter med baseline KMI på $< 25 \text{ kg/m}^2$

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økt urinsyrenivå i serum

Nustendi øker serumurinsyre, muligens som følge av at bempedoinsyre hemmer OAT2 i nyretubuli (se pkt. 4.5). Det ble observert en gjennomsnittlig økning i urinsyre på 35,7 mikromol/l (0,6 mg/dl) ved uke 12 med Nustendi sammenlignet med baseline. Forhøyelsene i serumurinsyre oppsto som regel innen de første 4 ukene av behandlingen og returnerte til baseline etter at behandlingen ble seponert. Det ble ikke rapportert om urinsyregikt med Nustendi. I fase 3-studiene av primær hyperlipidemi med bempedoinsyre ble urinsyregikt rapportert hos 1,4 % av pasientene behandlet med bempedoinsyre og 0,4 % av pasientene behandlet med placebo. I CLEAR Outcomes-studien ble det observert en gjennomsnittlig økning i urinsyre på 47,6 mikromol/l (0,8 mg/dl) ved måned 3 hos pasienter behandlet med bempedoinsyre, sammenlignet med baseline, og urinsyregikt ble også hyppigere rapportert hos pasienter behandlet med bempedoinsyre (3,1 %) enn hos pasienter som fikk placebo (2,1 %). I begge behandlingsgruppene var det større sannsynlighet for at pasientene som rapporterte urinsyregikt, hadde urinsyregikt i anamnesen og/eller baselinenivåer av urinsyre over ULN (se pkt. 4.4).

Virkninger på serumkreatinin og blod urea nitrogen

Nustendi øker serumkreatinin og blod urea nitrogen (BUN). Det ble observert en gjennomsnittlig økning i serumkreatinin på 1,8 mikromol/l (0,02 mg/dl) og en gjennomsnittlig økning i BUN på 1,0 mikromol/l (2,7 mg/dl) ved uke 12 med Nustendi, sammenlignet med baseline. Forhøyelsene i serumkreatinin og BUN oppsto som regel innen de første 4 ukene av behandlingen, forble stabile og returnerte til baseline etter at behandlingen ble seponert. Lignende gjennomsnittlige forhøyelser i serumkreatinin (5,8 mikromol/l (0,066 mg/dl)) og BUN (0,82 mmol/l (2,3 mg/dl)) ble observert med bempedoinsyre i CLEAR Outcomes-studien.

De observerte forhøyelsene i serumkreatinin kan være assosiert med at bempedoinsyre hemmer OAT2-avhengig sekresjon av kreatinin i nyretubuli (se pkt. 4.5). Dette er en interaksjon mellom legemiddel og et endogent substrat, og ser ikke ut til å indikere forverret nyrefunksjon. Denne virkningen bør tas i betraktning når endringer i estimert kreatininclearance tolkes hos pasienter som får behandling med Nustendi, spesielt hos pasienter med medisinske tilstander eller som bruker legemidler som krever overvåkning av estimert kreatininclearance.

Forhøyelser i leverenzzymer

Forhøyelser i levertransaminaser (ASAT og/eller ALAT) på $\geq 3 \times \text{ULN}$ ble rapportert hos 2,4 % av pasientene behandlet med Nustendi sammenlignet med ingen pasienter som fikk placebo. I fire fase 3-studier av primær hyperlipidemi med bempedoinsyre var forekomsten av forhøyelser ($\geq 3 \times \text{ULN}$) i levertransaminaser (ASAT og/eller ALAT) 0,7 % for pasienter behandlet med bempedoinsyre, og 0,3 % for placebo. I kontrollerte kliniske kombinasjonsstudier med ezetimib startet opp samtidig med et statin, var forekomsten av påfølgende forhøyelser ($\geq 3 \times \text{ULN}$) i nivå av levertransaminaser 1,3 % for pasienter behandlet med ezetimib kombinert med et statin og 0,4 % for pasienter behandlet med statiner alene. I CLEAR Outcomes-studien var forekomsten av forhøyelser $\geq 3 \times \text{ULN}$ i levertransaminasenivåer hyppigere for pasienter behandlet med bempedoinsyre (1,6 %) enn for pasienter som fikk placebo (1,0 %). Forhøyelsene i transaminaser med bempedoinsyre eller ezetimib var ikke assosiert med andre bevis på leverdysfunksjon (se pkt. 4.4).

Redusert hemoglobin

I fase 3-studiene av primær hyperlipidemi med bempedoinsyre ble det observert en reduksjon i hemoglobin fra baseline på $\geq 20 \text{ g/l}$ og $<$ nedre normalgrense (LLN) hos 4,6 % av pasientene i gruppen som fikk bempedoinsyre sammenlignet med 1,9 % av pasientene som fikk placebo. Reduksjoner på over 50 g/l og $<$ LLN i hemoglobin ble rapportert med samme hyppighet i bempedoinsyre- og placebogruppene (henholdsvis 0,2 % kontra 0,2 %). Reduksjonene i hemoglobin oppsto som regel innen de første 4 ukene av behandlingen og returnerte til baseline etter at behandlingen ble seponert. Blant pasientene som hadde normale hemoglobinverdier ved baseline, opplevde 1,4 % i bempedoinsyre-gruppen og 0,4 % i placebogruppen hemoglobinverdier under LLN mens de gikk på behandlingen. I fase 3-studiene av primær hyperlipidemi ble anemi rapportert hos 2,5 % av pasientene behandlet med bempedoinsyre, og 1,6 % av pasientene behandlet med placebo. I

CLEAR Outcomes-studien ble lignende reduksjoner i hemoglobin observert, og anemi ble også rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med bempedoinsyre (4,7 %) sammenlignet med pasienter som fikk placebo (3,9 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal det gis symptomatisk behandling, og hensiktsmessige tiltak skal iverksettes etter behov.

Bempedoinsyre

Doser opptil 240 mg/dag (1,3 ganger den godkjente, anbefalte dosen) har blitt administrert i kliniske studier uten bevis på dosebegrensende toksisitet. Ingen bivirkninger ble observert i dyrestudier ved eksponeringer opptil 14 ganger høyere enn den hos pasienter behandlet med 180 mg bempedoinsyre én gang daglig.

Ezetimib

I kliniske studier var det ingen økning i forekomsten av bivirkninger ved administrasjon av ezetimib 50 mg/dag til 15 friske forsøkspersoner i opptil 14 dager, eller 40 mg/dag til 18 pasienter med primær hyperkolesterolemi i opptil 56 dager. Hos dyr ble det ikke observert noen toksisitet etter orale enkeltdoser på 5 000 mg/kg ezetimib hos rotter og mus og 3 000 mg/kg hos hunder.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lipidmodifiserende midler, kombinasjoner av flere lipidmodifiserende midler, ATC-kode: C10BA10

Virkningsmekanisme

Nustendi inneholder bempedoinsyre og ezetimib, to virkestoffer som senker LDL-kolesterol via komplementære virkningsmekanismer. Det reduserer forhøyet LDL-C gjennom dobbel hemming av kolesterolsyntese i leveren og kolesterolabsorpsjon i tarmen.

Bempedoinsyre

Bempedoinsyre er en hemmer av adenosintrifosfat-sitratlyase (ACL) som senker LDL-C ved å hemme kolesterolsyntese i leveren. ACL er et enzym oppstrøms for HMG-CoA-reduktase (3-hydroksy-3-metyl-glutaryl-koenzym A) i biosynteseveien for kolesterol. Bempedoinsyre krever aktivering av koenzym A (CoA) ved hjelp av svært langkjedet acyl-CoA-syntetase 1 (ACSVL1) til ETC-1002-CoA. ACSVL1 uttrykkes primært i leveren og ikke i skjelettmuskel. Hemming av ACL via ETC-1002-CoA resulterer i redusert kolesterolsyntese i leveren og senker LDL-C i blodet via oppregulering av LDL-reseptorer (low-density lipoprotein-reseptorer). ETC-1002-CoAs hemming av ACL resulterer dessuten i samtidig hemming av biosyntese av hepatiske fettsyrer.

Ezetimib

Ezetimib reduserer kolesterolet i blodet ved å hemme tynntarmens absorpsjon av kolesterol. Ezetimibs molekylære mål har vist seg å være steroltransportøren Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) som er involvert i tarmens opptak av kolesterol og fytosteroler. Ezetimib lokaliseres på mikrovilli i

tynntarmen og hemmer absorpsjonen av kolesterol, noe som fører til en reduksjon i tilførselen av kolesterol fra tynntarmen til leveren.

Farmakodynamiske effekter

Administrasjon av bempedoinsyre og ezetimib alene og i kombinasjon med andre lipidmodifiserende legemidler, reduserer LDL-C, non-HDL-kolesterol (non-high density lipoprotein), apolipoprotein B (apo B) og totalt kolesterol (TC) hos pasienter med hyperkolesterolemi eller blandet dyslipidemi. Bempedoinsyre reduserer C-reaktivt protein (CRP) hos pasienter med hyperlipidemi.

Pasienter med diabetes har høyere risiko for aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom. Derfor ble pasienter med diabetes mellitus inkludert i de kliniske studiene av bempedoinsyre. Blant undergruppen av pasienter med diabetes ble det observert lavere nivåer av hemoglobin A1c (HbA1c) sammenlignet med placebo (gjennomsnittlig 0,2 %). Hos pasienter uten diabetes ble det ikke observert noen forskjell i HbA1c mellom bempedoinsyre og placebo, og det var ingen forskjell i forekomsten av hypoglykemi.

Kardial elektrofysiologi

Det har blitt utført en QT-studie for bempedoinsyre. Ved en dose på 240 mg (1,3 ganger den godkjente, anbefalte dosen) forlenger ikke bempedoinsyre QT-intervallet i noen klinisk relevant grad.

Virkningen av ezetimib eller kombinasjonsregimet bempedoinsyre/ezetimib på QT-intervallet har ikke blitt evaluert.

Klinisk effekt og sikkerhet

Ezetimib 10 mg har vist seg å redusere hyppigheten av kardiovaskulære hendelser.

Klinisk effekt og sikkerhet ved primær hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi

Effekten av Nustendi ble vurdert i en sensitivitetsanalyse av 301 pasienter som fikk behandling i CLEAR Combo (studie 1002-053). Denne analysen ekskluderte alle data fra 3 behandlingssteder (81 pasienter) på grunn av systematisk manglende pasientetterlevelse med alle de fire behandlingene. Studien var en 4-armet multisenter, randomisert, dobbeltblind parallellgruppestudie over 12 uker hos pasienter med høy risiko for hjerte- og karsykdom og hyperlipidemi. Pasienter randomisert til 2:2:2:1 mottok enten Nustendi oralt ved en dose på 180 mg/10 mg per dag (n=86), bempedoinsyre 180 mg per dag (n=88), ezetimib 10 mg per dag (n=86) eller placebo én gang daglig (n=41) som tillegg til en maksimalt tolerert statinbehandling. Maksimalt tolerert statinbehandling kunne inkludere andre statinregimer enn daglig dosering eller ikke noe statin. Pasienter ble stratifisert etter hjerte- og karrisiko og statin-intensitet ved baseline. Pasienter som fikk 40 mg simvastatin per dag eller mer, ble ekskludert fra studien.

Demografi og sykdomskarakteristika ved baseline ble balansert mellom behandlingsarmene. Totalt var gjennomsnittsalder ved baseline 64 år (område: 30 til 87 år), 50 % var ≥ 65 år, 50 % var kvinner, 81 % var hvite, 17 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 1 % var asiatiske og 1 % var av annet opphav. På tidspunktet for randomisering mottok 61 % av pasientene som gikk på bempedoinsyre/ezetimib, 69 % av pasientene som gikk på bempedoinsyre, 63 % av pasientene som gikk på ezetimib og 66 % av pasientene som gikk på placebo, statinbehandling. Det var 36 % av pasientene som gikk på bempedoinsyre/ezetimib, 35 % av pasientene som gikk på bempedoinsyre, 29 % av pasientene som gikk på ezetimib og 41 % av pasientene som gikk på placebo som mottok en høyintensiv statinbehandling. Gjennomsnittlig baseline LDL-C var 3,9 mmol/l (149,7 mg/dl). De fleste pasientene (94 %) fullførte studien.

Nustendi reduserte LDL-C signifikant fra baseline til uke 12 sammenlignet med placebo (-38,0 %; 95 % KI: -46,5 %, -29,6 %; $p < 0,001$). De maksimale LDL-kolesterol senkende virkningene ble observert så tidlig som uke 4, og effekten ble opprettholdt gjennom hele studien. Nustendi reduserte også non-HDL-C, apo B og TC signifikant (se tabell 2).

Tabell 2: Behandlingseffekter av Nustendi på lipidparametre hos pasienter med hyperlipidemi og høy kardiovaskulær risiko på bakgrunn av statinregimer (gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline til uke 12)

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

apo B = apolipoprotein B; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LS = least squares (minste kvadraters); TC = total cholesterol (totalt kolesterol).

Bakgrunnsstatin: atorvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin.

Administrasjon av bempedoinsyre med ezetimib som bakgrunnsbehandling

CLEAR Tranquility (studie 1002-048) var en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, multisenter, fase 3-studie av primær hyperlipidemi over 12 uker som evaluerte effekten av bempedoinsyre kontra placebo for senking av LDL-C når det ble gitt i tillegg til ezetimib hos pasienter med forhøyet LDL-C som hadde en historikk med statintoleranse og som ikke tolererte mer enn den laveste godkjente startdosen av et statin. Studien omfattet 269 pasienter randomisert 2:1 til å motta enten bempedoinsyre (n=181) eller placebo (n=88) som et tillegg til ezetimib 10 mg daglig i 12 uker.

Totalt var gjennomsnittsalder ved baseline 64 år (område: 30 til 86 år), 55 % var ≥ 65 år, 61 % var kvinner, 89 % var hvite, 8 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 2 % var asiatiske og 1 % var av annet opphav. Gjennomsnittlig baseline LDL-C var 3,3 mmol/l (127,6 mg/dl). På tidspunktet for randomiseringen mottok 33 % av pasientene som gikk på bempedoinsyre kontra 28 % av pasientene som gikk på placebo, statinbehandling ved lavere enn, eller laveste godkjente doser. Administrasjon av bempedoinsyre til pasienter på bakgrunnsbehandling med ezetimib reduserte LDL-C signifikant fra baseline til uke 12 sammenlignet med placebo og ezetimib ($p < 0,001$). Administrasjon av bempedoinsyre ved bakgrunnsbehandling med ezetimib reduserte også non-HDL-C, apo B og TC signifikant (se tabell 3).

Tabell 3: Behandlingseffekter av bempedoinsyre sammenlignet med placebo hos statintolerante pasienter på bakgrunnsbehandling med ezetimib (gjennomsnittlig endring i prosent fra baseline til uke 12)

	CLEAR Tranquility (studie 1002-048) (N=269)	
	Bempedoinsyre 180 mg + bakgrunns-ezetimib 10 mg n=181	Placebo + bakgrunns- ezetimib 10 mg n=88
LDL-C ^a , n	175	82
LS-gjennomsnitt	-23,5	5,0
non-HDL-C ^a , n	175	82
LS-gjennomsnitt	-18,4	5,2
apo B ^a , n	180	86
LS-gjennomsnitt	-14,6	4,7
TC ^a , n	176	82
LS-gjennomsnitt	-15,1	2,9

apo B = apolipoprotein B; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LS = least squares (minste kvadraters); TC = total cholesterol (totalt kolesterol).

Bakgrunnsstatin: atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin

- a. Prosentvis endring fra baseline ble analysert ved å bruke analyse av kovarians (ANCOVA), med behandling og randomiseringsstrata som faktorer og lipidparametre ved baseline som kovariat.

Klinisk effekt og sikkerhet ved forebygging av kardiovaskulære hendelser

CLEAR Outcomes (studie 1002-043) var en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, hendelsesdrevet multisenterstudie av 13 970 voksne pasienter med etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (CVD) (70 %), eller forhøyet risiko for aterosklerotisk CVD (30 %). Pasienter med etablert CVD hadde en sykehistorie med dokumentert koronarsykdom, symptomatisk perifer arteriell sykdom og/eller cerebrovaskulær aterosklerotisk sykdom. Pasienter uten etablert CVD ble vurdert til å ha forhøyet risiko for CVD basert på at de oppfylte minst ett av følgende kriterier: (1) diabetes mellitus (type 1 eller type 2) hos kvinner over 65 år eller hos menn over 60 år, eller (2) en Reynolds risikoskår > 30 % eller en SCORE risikoskår > 7,5 % i løpet av 10 år eller 3) en koronar kalsiumskår > 400 Agatston-enheter på et hvilket som helst tidligere tidspunkt. Pasienter ble randomisert 1:1 til å få enten bempedoinsyre 180 mg per dag (n = 6 992) eller placebo (n = 6 978) alene eller som tillegg til andre lipidsenkende bakgrunnsbehandlinger med svært lave statindoser. Totalt ble mer enn 95 % av pasientene fulgt til studiens slutt eller død, og mindre enn 1 % falt ut av oppfølgingen. Median oppfølgingsvarighet var 3,4 år.

Ved baseline var gjennomsnittsalder 65,5 år, 48 % var kvinner, 91 % var hvite. Utvalgte tilleggskarakteristikker ved baseline inkluderte hypertensjon (85 %), diabetes mellitus (46 %), pre-diabetes mellitus (42 %), nåværende brukere av tobakk (22 %), eGFR < 60 ml/min per 1,73 m² (21 %) og en gjennomsnittlig kroppsmasseindeks på 29,9 kg/m². Gjennomsnittlig LDL-C var 3,6 mmol/l (139 mg/dl). Ved baseline tok 41 % av pasientene minst én lipidmodifiserende behandling, inkludert ezetimib (12 %) og svært lave statindoser (23 %).

Bempedoinsyre reduserte signifikant risikoen for det primære sammensatte endepunktet av alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE-4), bestående av kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt, ikke-fatalt slag eller koronar revaskularisering, med 13 % sammenlignet med placebo (hazard ratio: 0,87; 95 % KI: 0,79, 0,96; p = 0,0037); og risikoen for det viktigste sekundære sammensatte MACE-3-endepunktet (kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt eller ikke-fatalt slag) ble signifikant redusert med 15 % sammenlignet med placebo (hazard ratio: 0,85; 95 % KI: 0,76, 0,96; p = 0,0058). Resultatet for det primære sammensatte endepunktet var generelt likt på tvers av forhåndsspesifiserte undergrupper (inkludert baseline alder, rase, etnisitet, kjønn, LDL-C-kategori, statinbruk, ezetimibbruk og diabetes). Punkttestimatet for MACE-4 hazard ratio var 0,94 (95 % KI: 0,74, 1,20) i undergruppen av pasienter som brukte ezetimib ved baseline. For den begrensede undergruppen av pasienter som brukte ezetimib ved baseline og med høy kardiovaskulær risiko (n = 335), var reduksjon i LDL-C -26,7 % (95 % KI: -30,9 %, -22,4 %), men redusert kardiovaskulær risiko kunne ikke estimeres.

Bempedoinsyres innvirkning på de individuelle komponentene i det primære endepunktet inkluderte 27 % reduksjon i risikoen for ikke-fatalt myokardinfarkt og 19 % reduksjon i risikoen for koronar revaskularisering sammenlignet med placebo. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i reduksjonen av ikke-fatalt slag og risiko for kardiovaskulær død sammenlignet med placebo. Resultatene for de primære og de viktigste sekundære effektendepunktene er vist i tabell 4. Kaplan-Meier-kurvens estimater for den kumulative insidensen av det primære MACE-4-endepunktet og det sekundære MACE-3-endepunktet er vist i figur 1 og 2 under. Den kumulative insidensen av det primære MACE-4-endepunktet separeres ved måned 6.

Forskjellen mellom bempedoinsyre og placebo i gjennomsnittlig prosentvis endring i LDL-C fra baseline til måned 6 var -20 % (95 % KI: -21 %, -19 %).

Tabell 4: Effekt av bempedoinsyre på alvorlige kardiovaskulære hendelser

Endepunkt	Bempedoin- syre N=6 992	Placebo N=6 978	Bempedoin- syre vs. placebo
	n (%)	n (%)	Hazard ratio ^a (95 % KI) p-verdi ^b
Primært sammensatt endepunkt			
Kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardinfarkt, ikke-fatal slag, koronar revaskularisering (MACE-4)	819 (11,7)	927 (13,3)	0,87 (0,79, 0,96) 0,0037
Komponenter i primært endepunkt			
Ikke-fatal myokardinfarkt	236 (3,4)	317 (4,5)	0,73 (0,62, 0,87)
Koronar revaskularisering	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72, 0,92)
Ikke-fatal slag	119 (1,7)	144 (2,1)	0,82 (0,64, 1,05)
Kardiovaskulær død	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88, 1,24)
Viktigste sekundære endepunkter			
Kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardinfarkt, ikke-fatal slag (MACE-3)	575 (8,2)	663 (9,5)	0,85 (0,76, 0,96) 0,0058
Fatal og ikke-fatal myokardinfarkt	261 (3,7)	334 (4,8)	0,77 (0,66, 0,91) 0,0016
Koronar revaskularisering	435 (6,2)	529 (7,6)	0,81 (0,72, 0,92) 0,0013
Fatal og ikke-fatal slag	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67, 1,07) NS

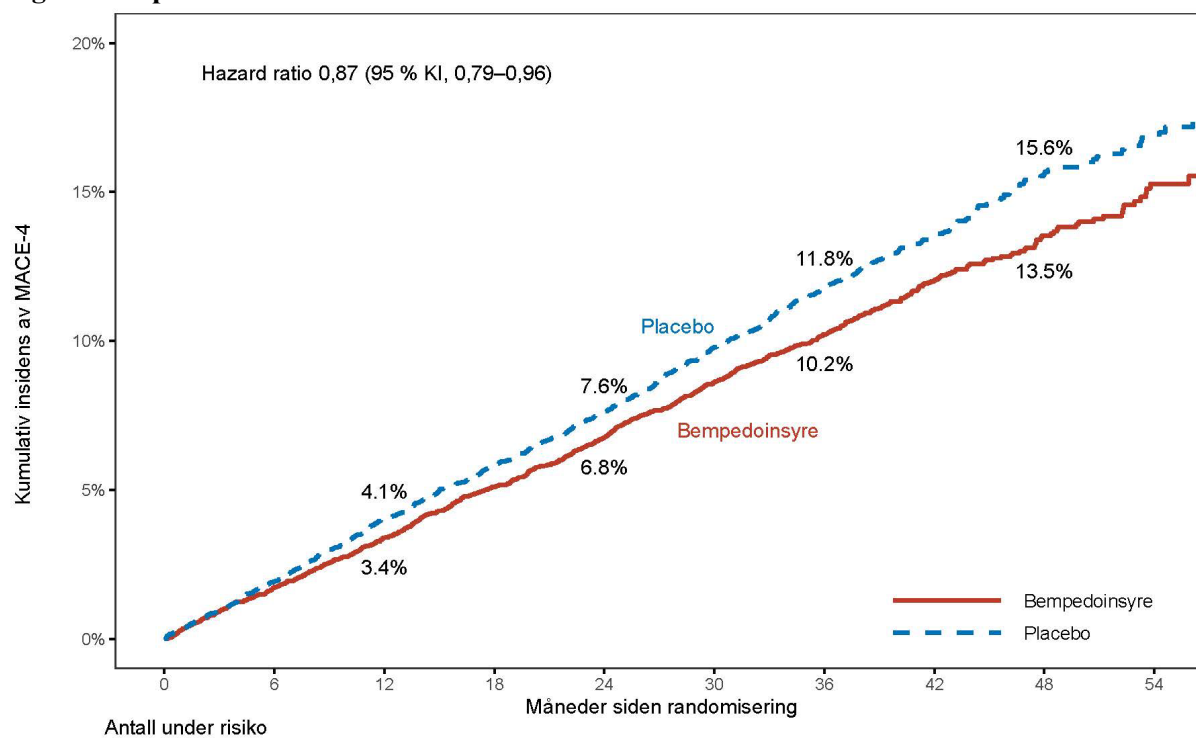
KI = konfidensintervall; MACE = major adverse cardiovascular event (alvorlig kardiovaskulær hendelse); NS=not significant (ikke signifikant)

a. Hazard ratio og tilsvarende 95 % KI ble basert på en Cox proportional hazard-model tilpasset behandling som forklarende variabel.

b. p-verdi ble basert på log rank-test.

Merk: denne tabellen viser også tid til første forekomst for hver av MACE-komponentene; pasienter kan være inkludert i mer enn 1 kategori

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for tid til første forekomst av MACE-4



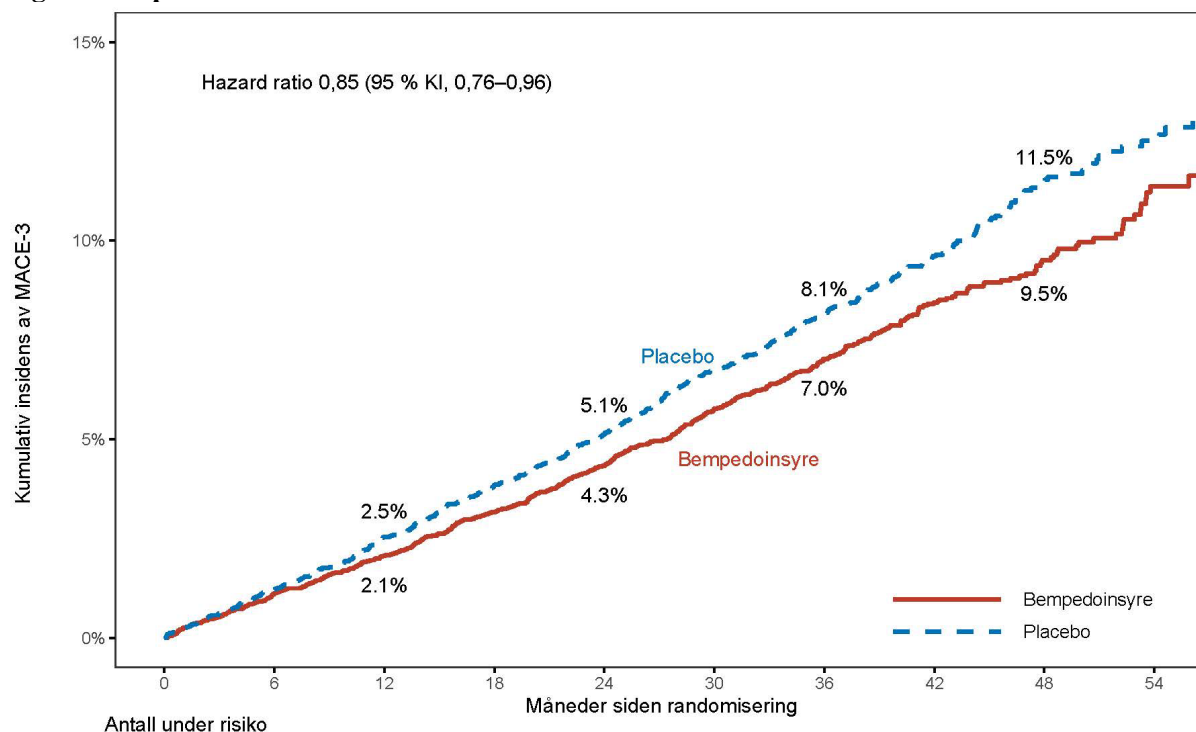
Bempedoinsyre

Placebo

MACE = major adverse cardiovascular event (alvorlig kardiovaskulær hendelse)

Merk: MACE-4 er definert som det sammensatte endepunktet av kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt, ikke-fatalt slag eller koronar revaskularisering.

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for tid til første forekomst av MACE-3



Bempedoinsyre

Placebo

MACE = major adverse cardiovascular event (alvorlig kardiovaskulær hendelse)

Note: MACE-3 er definert som det sammensatte endepunktet av kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt eller ikke-fatalt slag.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Nustendi i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av forhøyet kolesterol (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Nustendi

Biotilgjengeligheten til bempedoinsyre/ezetimib-tabletter var tilsvarende biotilgjengeligheten til de individuelle tablettene administrert samtidig. Maksimale serumkonsentrasjonsverdier ($C_{\max}$) for bempedoinsyre og dets aktive metabolitt (ESP15228) var tilsvarende mellom formuleringene, men $C_{\max}$ -verdiene for ezetimib og ezetimibglukuronid var henholdsvis ca. 13 % og 22 % lavere for bempedoinsyre/ezetimib i forhold til de samtidig administrerte individuelle tablettene. Med tanke på en tilsvarende total grad av eksponering for ezetimib og ezetimibglukuronid (som målt av AUC) er det lite sannsynlig at en 22 % lavere $C_{\max}$ er klinisk signifikant.

Ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon ble sett når ezetimib ble administrert samtidig med bempedoinsyre. AUC og $C_{\max}$ for total ezetimib (ezetimib og dets glukuronidform) og for ezetimibglukuronid økte henholdsvis ca. 1,6 og 1,8 ganger når en enkeltdose ezetimib ble tatt ved steady-state for bempedoinsyre. Denne økningen skyldes sannsynligvis at bempedoinsyre hemmer OATP1B1, som fører til redusert hepatisk opptak og dermed redusert eliminering av ezetimibglukuronid. Økninger i AUC og $C_{\max}$ for ezetimib var mindre enn 20 %.

Bempedoinsyre

Farmakokinetiske data indikerer at bempedoinsyre absorberes med en median tid til maksimal konsentrasjon på 3,5 timer når det administreres som Nustendi 180 mg tabletter. De farmakokinetiske parameterne for bempedoinsyre presenteres som gjennomsnittet (standardavvik (SD)) med mindre noe annet er oppgitt. Bempedoinsyre kan anses som et prodrug som aktiveres intercellulært av ACSVL1 til ETC-1002-CoA. $C_{\max}$ og AUC ved steady-state, etter administrasjon av flere doser hos pasienter med hyperkolesterolemi, var henholdsvis 24,8 (6,9) mg/ml og 348 (120) mikrogram x t/ml.

Farmakokinetikken til bempedoinsyre ved steady-state var generelt lineær over et område på 120 mg til 220 mg. Det var ingen tidsavhengige endringer i farmakokinetikken til bempedoinsyre etter gjentatt dosering av anbefalt dose, og steady-state for bempedoinsyre ble oppnådd etter 7 dager. Den gjennomsnittlige akkumuleringsratioen til bempedoinsyre var ca. 2,3 ganger.

Ezetimib

Etter oral administrasjon absorberes ezetimib raskt og konjugeres i stor grad til et farmakologisk aktivt fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). Gjennomsnittlig $C_{\max}$ oppnås innen 1 til 2 timer for ezetimibglukuronid og 4 til 12 timer for ezetimib. Den absolutte biotilgjengeligheten til ezetimib kan ikke fastslås fordi forbindelsen er tilnærmet uoppløselig i vandige media egnet for injeksjon. Ezetimib gjennomgår omfattende enterohepatiske sykluser, og flere ezetimibtopper kan observeres.

Innvirkning av mat

Når bempedoinsyre/ezetimib ble administrert til friske forsøkspersoner etter en frokost med høyt fett- og kaloriinnhold, var AUC for bempedoinsyre og ezetimib tilsvarende som i fastende tilstand.

Sammenlignet med fastende tilstand, resulterte mett tilstand til reduksjoner i $C_{\max}$ på 30 % og 12 % for henholdsvis bempedoinsyre og ezetimib. I forhold til fastende tilstand resulterte mett tilstand til 12 % og 42 % reduksjoner i henholdsvis AUC og $C_{\max}$ for ezetimibglukuronid. Denne effekten av mat anses ikke å være klinisk relevant.

Distribusjon

Bempedoinsyre

Bempedoinsyrens tilsynelatende distribusjonsvolum (V/F) var 18 l. Plasmaproteinbinding for bempedoinsyre, dets glukuronid og dets aktive metabolitt, ESP15228, var henholdsvis 99,3 %, 98,8 % og 99,2 %. Bempedoinsyre går ikke inn i røde blodceller.

Ezetimib

Ezetimib og ezetimibglukuronid er henholdsvis 99,7 % og 88 % til 92 % bundet til humane plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Bempedoinsyre

In vitro studier av metabolsk interaksjon antyder at bempedoinsyre og dens aktive metabolitt og glukuronidformer ikke metaboliseres av, og ikke hemmer eller induserer, cytokrom P450-enzymen.

Den primære eliminasjonsveien til bempedoinsyre er via metabolisme til acylglukuronid. Bempedoinsyre konverteres også reversibelt til en aktiv metabolitt (ESP15228) basert på aldo-ketoreduktaseaktivitet observert *in vitro* fra human lever. Gjennomsnittlig forhold mellom AUC for metabolitt/legemiddel (modersubstans) i plasma for ESP15228 etter gjentatt dosering var 18 % og forble konstant over tid. Både bempedoinsyre og ESP15228 konverteres til inaktive glukuronidkonjugater *in vitro* av UDP-glukuronosyltransferase-2B7 (UGT2B7). Bempedoinsyre, ESP15228 og deres respektive konjugerte former ble påvist i plasma, der bempedoinsyre sto for hovedandelen (46 %) av AUC_{0-48t} og dets glukuronid var nest mest utbredt (30 %). ESP15228 og dets glukuronid representerte henholdsvis 10 % og 11 % av plasma AUC_{0-48t}.

C_{max} og AUC ved steady-state for den ekvipotente aktive metabolitten (ESP15228) til bempedoinsyre hos pasienter med hyperkolesterolemi var henholdsvis 3,0 (1,4) mikrogram/ml og 54,1 (26,4) mikrogram x t/ml. ESP15228 bidro sannsynligvis noe til den totale kliniske virkningen til bempedoinsyre basert på systemisk eksponering og farmakokinetiske egenskaper.

Ezetimib

Prekliniske studier har vist at ezetimib ikke induserer legemiddelmetaboliserende cytokrom P450-enzymen. Det har ikke blitt observert noen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner mellom ezetimib og legemidler som er kjent for å metaboliseres av cytokrom P450-enzymene 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 og 3A4, eller N-acetyltransferase. Ezetimib metaboliseres primært i tynntarmen og leveren via glukuronidkonjugering (en fase 2-reaksjon) med påfølgende galleekskresjon. Minimal oksidativ metabolisme (en fase 1-reaksjon) har blitt observert hos alle studerte arter. Ezetimib og ezetimibglukuronid er de viktigste legemiddelmetabolittene som ble påvist i plasma, og utgjorde henholdsvis ca. 10 % til 20 % og 80 % til 90 % av det totale legemidlet i plasma. Både ezetimib og ezetimibglukuronid elimineres langsomt fra plasma med tegn på betydelig enterohepatisk resirkulering.

Eliminasjon

Bempedoinsyre

Clearance ved steady-state (CL/F) av bempedoinsyre, fastslått ut ifra en farmakokinetisk (PK) populasjonsanalyse hos pasienter med hyperkolesterolemi, var 12,1 ml/min etter dosering én gang daglig. Renal clearance av uomdannet bempedoinsyre utgjorde under 2 % av total clearance. Gjennomsnittlig (SD) halveringstid for bempedoinsyre hos mennesker var 19 (10) timer ved steady-state.

Etter oral administrasjon av én enkeltdose på 240 mg bempedoinsyre (1,3 ganger den godkjente, anbefalte dosen), ble 62,1 % av den totale dosen (bempedoinsyre og dens metabolitter) gjenfunnet i urin, primært som acylglukuronidkonjugatet av bempedoinsyre, og 25,4 % ble gjenfunnet i feces.

Mindre enn 5 % av den administrerte dosen ble utskilt som uomdannet bempedoinsyre i feces og urin til sammen.

Ezetimib

Etter oral administrasjon av ^{14}C -ezetimib (20 mg) til forsøkspersoner, utgjorde total ezetimib (ezetimib og ezetimibglukuronid) omtrent 93 % av den totale radioaktiviteten i plasma. Cirka 78 % og 11 % av den administrerte radioaktiviteten ble gjenfunnet i henholdsvis feces og urin over en oppsamlingsperiode på 10 dager. Etter 48 timer var det ingen sporbare nivåer av radioaktivitet i plasmaet. Halveringstiden for ezetimib og ezetimibglukuronid er ca. 22 timer.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Bempedoinsyre

Farmakokinetikken til bempedoinsyre ble evaluert i en populasjonsbasert PK-analyse utført på samlede data fra alle kliniske studier ($n=2\,261$) for å vurdere nyrefunksjon på AUC ved steady-state for bempedoinsyre og i en farmakokinetisk enkeltdosestudie hos forsøkspersoner med varierende grad av nyrefunksjon. Sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon var gjennomsnittlige eksponeringer for bempedoinsyre høyere hos pasienter med mildt og moderat nedsatt nyrefunksjon med henholdsvis 1,4 ganger (90 % PI: 1,3; 1,4) og 1,9 ganger (90 % PI: 1,7; 2,0) (se pkt. 4.4).

Det er begrenset informasjon om pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. I en enkeltdosestudie økte AUC for bempedoinsyre 2,4 ganger hos pasienter ($n=5$) med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Pasienter med terminal nyresvikt som gikk på dialyse, var ikke inkludert i kliniske studier av Nustendi (se pkt. 4.4).

Ezetimib

Etter en enkeltdose med 10 mg ezetimib hos pasienter med alvorlig nyresykdom ($n=8$, gjennomsnittlig $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib med ca. 1,5 ganger sammenlignet med friske forsøkspersoner ($n=9$). Dette resultatet anses ikke som klinisk signifikant. Ytterligere en pasient i denne studien (nyretransplantert pasient som fikk flere legemidler, inkludert ciklosporin) hadde en 12 ganger høyre eksponering for totalt ezetimib.

Nedsatt leverfunksjon

På grunn av de ukjente effektene av økt eksponering for ezetimib hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, anbefales ikke Nustendi hos disse pasientene.

Bempedoinsyre

Farmakokinetikken til bempedoinsyre og dets metabolitt (ESP15228) ble studert hos pasienter med normal leverfunksjon eller mildt eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A eller B) etter en enkeltdose ($n=8/\text{gruppe}$). Sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon var gjennomsnittlig C_{max} og AUC for bempedoinsyre henholdsvis 11 % og 22 % lavere hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon og henholdsvis 14 % og 16 % lavere hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Det er ikke forventet at dette fører til lavere effekt. Bempedoinsyre ble ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C).

Ezetimib

Etter en enkeltdose med 10 mg med ezetimib økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib med ca. 1,7 ganger hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) sammenlignet med friske forsøkspersoner. I en 14-dagers flerdosestudie (10 mg daglig) hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib med ca. 4 ganger på dag 1 og dag 14 sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Andre spesielle populasjoner

Bempedoinsyre

Av de 3 621 pasientene som ble behandlet med bempedoinsyre i de placebokontrollerte studiene, var 2 098 (58 %) > 65 år. Ingen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt ble observert mellom disse pasientene og yngre pasienter.

Farmakokinetikken til bempedoinsyre ble ikke påvirket av alder, kjønn eller rase. Kroppsvekt var et statistisk signifikant kovariat. Den laveste kvartilen for kroppsvekt (< 73 kg) var assosiert med ca. 30 % større eksponering. Økningen i eksponering var ikke klinisk signifikant, og det var ikke nødvendig å justere dosen basert på vekt.

Ezetimib

Eldre

I en flerdosestudie med ezetimib 10 mg gitt én gang daglig i 10 dager var plasmakonsentrasjonene for total ezetimib ca. 2 ganger høyere hos eldre (≥ 65 år), friske forsøkspersoner sammenlignet med yngre forsøkspersoner. Reduksjon av LDL-C og sikkerhetsprofilen er sammenlignbar mellom eldre og unge forsøkspersoner som behandles med ezetimib.

Kjønn

Plasmakonsentrasjoner for total ezetimib er noe høyere (ca. 20 %) hos kvinner enn hos menn. Reduksjonen av LDL-C-reduksjon og sikkerhetsprofilen er sammenlignbar mellom menn og kvinner som behandles med ezetimib.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Nustendi

Samtidig administrasjon av bempedoinsyre med doser av ezetimib hos rotter ved totale systemiske eksponeringer > 50 ganger human klinisk eksponering, endret ikke den toksikologiske profilen til hverken bempedoinsyre eller ezetimib. Bempedoinsyre i kombinasjon med ezetimib endret ikke virkningene som bempedoinsyre og ezetimib har på embryoføtal utvikling hver for seg.

Bempedoinsyre

Standardsettet av gentoksisitetsstudier har ikke identifisert noe mutagent eller klastogent potensial ved bempedoinsyre. I karsinogenitetsstudier av hele levetiden til gnagere økte bempedoinsyre forekomsten av hepatocellulære tumorer og follikulære tumorer i skjoldbruskkjertelen hos hannrotter og hepatocellulære tumorer hos hannmus. Fordi dette er vanlige tumorer som observeres i livstids bioassay for gnagere og mekanismen for tumorigenese er sekundær for en gnarespesifikk peroksisomproliferator-aktivert reseptor (PPAR)-alfaaktivering, vurderes ikke disse tumorene som en risiko for mennesker.

Økt levervekt og hepatocellulær hypertrofi ble kun observert hos rotter og ble delvis reversert etter 1 måneds rekonvalesens ved ≥ 30 mg/kg/dag eller 4 ganger eksponeringen hos mennesker ved 180 mg. Det ble observert reversible, ikke-negative endringer i laboratorieparametre som indikerte disse hepatiske virkningene, reduksjoner i parametre for røde blodceller og koagulasjon og økninger i blod urea nitrogen og kreatinin hos både rotter og aper ved tolererte doser. Det høyeste nivået uten observerte bivirkninger (NOAEL) for negativ respons i kronisk-studiene var 10 mg/kg/dag og 60 mg/kg/dag assosiert med eksponeringer under og 15 ganger human eksponering ved 180 mg hos henholdsvis rotter og aper.

Bempedoinsyre var ikke teratogent eller toksisk for embryoer eller fostre hos drektige kaniner ved doser opptil 80 mg/kg/dag eller 12 ganger den systemiske eksponeringen hos mennesker ved 180 mg. Drektige rotter som fikk bempedoinsyre ved 10, 30 og 60 mg/kg/dag under organogenese hadde redusert antall levedyktige fostre og redusert fosterkroppsvekt ved ≥ 30 mg/kg/dag eller 4 ganger

systemisk eksponering hos mennesker ved 180 mg. En økt forekomst av funn i skjelett hos fostre (bøyd skulderblad og ribbein) ble observert ved alle doser ved eksponeringer under den systemiske eksponeringen hos mennesker ved 180 mg. I en studie av pre- og postnatal utvikling hadde drektige rotter som fikk administrert bempedoinsyre ved 5, 10, 20 og 30 mg/kg/dag i hele drektighetsperioden og diegivingsperioden negative maternale effekter ved ≥ 20 mg/kg/dag og reduksjon i antall levende unger og ungenes overlevelse, vekst og læring og hukommelse ved ≥ 10 mg/kg/dag, mindre enn eksponeringen hos mennesker ved 180 mg.

Administrasjon av bempedoinsyre til hann- og hunnrotter før parring og inntil gestasjonsdag 7 hos hunner resulterte i endringer i brunstsykluser, reduserte antallet corpora lutea og implantater ved ≥ 30 mg/kg/dag, uten noen virkning på fertiliteten til hunnene eller hannene og sædparameterne ved 60 mg/kg/dag (henholdsvis 4 og 9 ganger den systemiske eksponeringen hos mennesker ved 180 mg).

Ezetimib

Dyrestudier om den kroniske toksisiteten til ezetimib identifiserte ingen målorganer for toksiske virkninger. Hos hunder behandlet i fire uker med ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/dag), økte kolesterolkonsentrasjonen i cystisk galle med en faktor på 2,5 til 3,5. I en ettårig studie med hunder som ble gitt doser opptil 300 mg/kg/dag, ble imidlertid ingen økt forekomst av gallestein eller andre hepatobiliære virkninger observert. Signifikansen av disse dataene for mennesker er ikke kjent. En risiko for gallestein ved bruk ezetimib kan ikke utelukkes.

I studier med samtidig administrasjon av ezetimib og statiner var de toksiske virkningene som ble observert, slike som vanligvis observeres med statiner. Noen av de toksiske effektene var mer uttalte enn det som ble observert under behandling med bare statiner. Dette tilskrives farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner ved samtidig administrert behandling. Myopatiser oppsto hos rotter kun etter eksponering for doser som var flere ganger høyere enn terapeutisk dose hos mennesker (ca. 20 ganger AUC-nivået for statiner og 500 til 2 000 ganger AUC-nivået for de aktive metabolittene).

I en rekke *in vivo* og *in vitro* analyser viste ezetimib, gitt alene eller administrert samtidig med statiner, ikke noe gentoksisk potensial. Langvarige karsinogenitetstester av ezetimib var negative.

Ezetimib hadde ingen virkning på fertiliteten til hann- eller hunnrotter og ble ikke funnet å være teratogen hos rotter eller kaniner. Det hadde heller ingen innvirkning på prenatal eller postnatal utvikling. Ezetimib krysset placentabarrieren hos drektige rotter og kaniner som fikk flere doser på 1 000 mg/kg/dag. Samtidig administrering av ezetimib og statiner var ikke teratogent hos rotter. Hos drektige kaniner ble det observert et lite antall skjelettmisdannelser (sammenvokste torakale og kaudale ryggvirvler, redusert antall kaudale ryggvirvler). Samtidig administrasjon av ezetimib med lovastatin førte til embryofetale effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)
Natriumstivelseglykolat (type A)
Hydroksypropylcellulose (E 463)
Magnesiumstearat (E 470b)
Silika, kolloidal vannfri (E 551)
Natriumlaurylsulfat (E 487)
Povidon (K30) (E 1201)

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert (E 1203)
Talkum (E 553b)
Titandioksid (E 171)
Indigokarmin aluminiumlakk (E 132)
Glyserolmonokaprylkaprat
Natriumlaurylsulfat (E 487)
Briljantblå FCF aluminiumlakk (E 133)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterbrett av polyvinylklorid (PVC) / PCTFE / aluminium.
Pakningsstørrelser på 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter.
Perforerte polyvinylklorid (PVC) / PCTFE / aluminium endoseblisterpakninger.
Pakningsstørrelser på 10 x 1, 50 x 1 eller 100 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1424/001 - 011

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. mars 2020
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Nustendi 180 mg/10 mg tabletter, filmdrasjerte
bempedoinsyre / ezetimib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 180 mg bempedoinsyre og 10 mg ezetimib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter, filmdrasjerte
10 tabletter, filmdrasjerte
14 tabletter, filmdrasjerte
28 tabletter, filmdrasjerte
30 tabletter, filmdrasjerte
84 tabletter, filmdrasjerte
90 tabletter, filmdrasjerte
98 tabletter, filmdrasjerte
100 tabletter, filmdrasjerte
10 x 1 tablett, filmdrasjert
50 x 1 tablett, filmdrasjert
100 x 1 tablett, filmdrasjert

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München,
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Nustendi 180 mg/10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nustendi 180 mg/10 mg tabletter, filmdrasjerte
bempedoinsyre / ezetimib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Daiichi-Sankyo (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Nustendi 180 mg/10 mg tabletter, filmdrasjerte bempedoinsyre / ezetimib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Nustendi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Nustendi
3. Hvordan du bruker Nustendi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Nustendi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Nustendi er og hva det brukes mot

Hva Nustendi er og hvordan det virker

Nustendi er et legemiddel som senker det «dårlige» kolesterolet (også kalt «LDL-kolesterol»), en type fett i blodet. Nustendi kan også bidra til å redusere hjerte- og kar (kardiovaskulær) risiko ved å senke nivåene av dårlig kolesterol.

Nustendi inneholder to virkestoffer som reduserer kolesterolet ditt på to måter:

- Bempedoinsyre reduserer mengden kolesterol som kroppen din lager selv i leveren, og øker eliminasjonen av LDL-kolesterol fra blodet.
- Ezetimib virker i tarmen din ved å redusere mengden kolesterol som tas opp fra mat.

Hva Nustendi brukes mot

- Voksne med primær hyperkolesterolemi eller blandet dyslipidemi. Det er tilstander som forårsaker et høyt kolesterolnivå i blodet. Det gis i tillegg til et kolesterolsenkende kosthold.
- Voksne med høyt kolesterolnivå i blodet som allerede har kardiovaskulær sykdom eller en annen tilstand som gjør at de har forhøyet risiko for kardiovaskulære hendelser.

Nustendi gis:

- hvis du har brukt et statin (for eksempel simvastatin, et vanlig legemiddel som behandler høyt kolesterol) sammen med ezetimib og det ikke senker LDL-kolesterolet nok.
- hvis du har brukt ezetimib og det ikke senker LDL-kolesterolet nok.
- for å erstatte bempedoinsyre og ezetimib hvis du har brukt disse legemidlene som separate tabletter.

2. Hva du må vite før du bruker Nustendi

Bruk ikke Nustendi:

- dersom du er allergisk overfor bempedoinsyre, ezetimib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er gravid
- dersom du ammer
- dersom du tar mer enn 40 mg simvastatin daglig (et annet legemiddel som brukes til å senke kolesterolet)
- sammen med et statin hvis du har leverproblemer på nåværende tidspunkt
- Nustendi inneholder ezetimib. Dersom du bruker Nustendi sammen med et statin, må du også lese informasjonen om ezetimib i pakningsvedlegget til det aktuelle statinet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Nustendi:

- dersom du noen gang har hatt urinsyregikt
- dersom du har alvorlige nyreproblemer
- dersom du har moderate eller alvorlige leverproblemer. Nustendi er i så fall ikke anbefalt.

Legen din bør ta en blodprøve før du begynner å ta Nustendi sammen med et statin (legemiddel brukt til å senke kolesterolet). Dette er for å sjekke hvor godt leveren din fungerer.

Hvis du tar statiner, må du gi raskt beskjed til legen hvis det oppstår uforklarlige smerter, ømhet eller svakhet i musklene (se «Andre legemidler og Nustendi»).

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du planlegger å bli gravid. Legen vil gi deg råd om hvordan du slutter å bruke Nustendi før du stanser enhver form for prevensjon.

Barn og ungdom

Nustendi skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år. Bruken av Nustendi har ikke blitt studert hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Nustendi

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig at du snakker med legen din hvis du bruker ett eller flere legemidler med noen av de følgende virkestoffene:

- atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin (brukes til å senke kolesterolet og er kjent som statiner).
Risikoen for muskelsykdom kan øke når du bruker både et statin og Nustendi. Si fra til lege umiddelbart hvis du opplever uforklarlige smerter, ømhet eller svakhet i musklene.
- bosentan (brukes til å behandle en tilstand som kalles lungearteriehypertensjon).
- fimasartan (brukes til å behandle høyt blodtrykk og hjertesvikt).
- asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voksilaprevir (brukes til å behandle hepatitt C).
- fenofibrat eller gemfibrozil (brukes til å senke kolesterolet).
Det er ingen informasjon tilgjengelig om virkningene av å bruke Nustendi sammen med kolesterolsenkende legemidler som kalles fibrater.
- ciklosporin (brukes ofte hos organtransplanterte pasienter).
- kolestyramin (brukes også til å senke kolesterolet), fordi det påvirker hvordan ezetimib virker.
- legemidler som forhindrer blodpropp, for eksempel warfarin og acenokumarol, fluindion og fenprokumon.

Graviditet og amming

Ikke ta dette legemidlet dersom du er gravid, prøver å bli gravid eller tror at du kan være gravid fordi det er en mulighet for at det kan skade det ufødte barnet. Hvis du blir gravid mens du tar dette legemidlet, må du kontakte lege umiddelbart og slutte å ta Nustendi.

- **Graviditet**

Før du starter behandlingen må du forsikre deg om at du ikke er gravid, og du må bruke sikker prevensjon, som anbefalt av lege. Hvis du bruker p-piller og får diaré eller oppkast som varer i mer enn 2 dager, må du bruke en annen prevensjonsmetode (f.eks. kondomer eller pessar) i 7 dager etter at symptomene har løst seg.

Snakk med lege hvis du bestemmer deg for at du ønsker å bli gravid etter å ha startet behandling med Nustendi. Det er fordi behandlingen din da må endres.

- **Amming**

Bruk ikke Nustendi hvis du ammer, fordi det ikke er kjent om Nustendi skilles ut i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Nustendi har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Noen personer blir imidlertid svimle etter å ha tatt Nustendi. Unngå å kjøre bil eller bruke maskiner hvis du tror at reaksjonsevnen din blir redusert.

Nustendi inneholder laktose og natrium

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Nustendi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én tablett én gang daglig.

Hvis du tar kolestyramin, må du ta Nustendi minst 2 timer før, eller minst 4 timer etter å ha tatt kolestyramin.

Svelg tabletten hel. Tabletten kan tas med mat eller mellom måltider.

Dersom du tar for mye av Nustendi

Ta kontakt med lege eller apotek umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Nustendi

Hvis du oppdager at du har glemt:

- en dose sent på dagen, skal du ta den manglende dosen og ta neste dose til vanlig tid dagen etter.
- dosen for den foregående dagen, skal du ta tabletten din til vanlig tid og ikke ta dobbel dose som erstatning for den glemte dosen.

Dersom du avbryter behandling med Nustendi

Ikke slutt å ta Nustendi uten at legen har gitt deg beskjed om det. Da kan kolesterolet ditt begynne å stige igjen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende alvorlige bivirkningene (kan oppstå hos et ukjent antall personer):

- smerter, ømhet eller svakhet i muskler (myopati/rabdomyolyse)
- gulaktig hud og øyne, magesmerter, mørk urin, hovne ankler, nedsatt appetitt og slitenhet. Dette kan være tegn på leverproblemer (hepatitt)
- allergiske reaksjoner, inkludert utslett og elveblest, hevet rødt utslett som noen ganger har sår som ser ut som en blink (overfølsomhet/erythema multiforme)
- pustevansker eller opphovning i ansikt, lepper, svelg eller tunge (anafylaksi/angioødem)
- gallesteiner eller betennelse i galleblæren (kolelittiasis/kolecystitt) som kan forårsake magesmerter, kvalme, oppkast, bukspyttkjertelbetennelse ofte med kraftige magesmerter (pankreatitt)
- reduksjon i antall blodplater, noe som kan forårsake dannelse av blåmerker/blødning (trombocytopeni)

Andre bivirkninger kan forekomme med følgende hyppigheter:

Vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer)

- redusert antall røde blodceller (anemi)
- redusert hemoglobin (et protein i røde blodceller som frakter oksygen)
- økte nivåer av urinsyre i blodet
- høye nivåer av urinsyre i blodet som forårsaker hovne, smertefulle ledd (urinsyregikt)
- nedsatt appetitt
- svimmelhet, hodepine
- høyt blodtrykk
- hoste
- forstoppelse, diaré, magesmerter
- kvalme
- munntørhet
- oppblåst mage og luft i magen, betennelse i magesekkens slimhinne (gastritt)
- blodprøveresultater som viser unormale leververdier (kan tyde på at leverfunksjonen er påvirket)
- muskelspasmer, muskelsmerter, smerter i skuldrene, beina eller armene
- blodprøver som viser forhøyet kreatinkinase (en laboratorieprøve for muskelskade)
- muskelsvakhet, leddsmerter (artralgi)
- økt kreatinin og blod urea nitrogen (laboratorietester for nyrefunksjon)
- unormal slitenhet (fatigue) eller svakhet (asteni)
- redusert glomerulær filtrasjonshastighet (en måte å måle hvor godt nyrene dine fungerer på)

Mindre vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 100 personer)

- hetetøkt
- smerter i den øvre delen av magen, halsbrann, fordøyelsesproblemer
- kløe
- hevelse i beina eller hendene
- nakkesmerter, brystmerter, smerter

- vektreduksjon
- muskelsvakhet

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- kriblende følelse
- depresjon
- kortpustethet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Nustendi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Nustendi

- Virkestoffer er bempedoinsyre og ezetimib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 180 mg bempedoinsyre og 10 mg ezetimib.
- Andre innholdsstoffer er
 - laktosemonohydrat (se slutten av avsnitt 2 under «Nustendi inneholder laktose og natrium»)
 - mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460)
 - natriumstivelseglykolat (type A) (se slutten av avsnitt 2 under «Nustendi inneholder laktose og natrium»)
 - hydroksypropylcellulose (E 463)
 - magnesiumstearat (E 470b)
 - kolloidal vannfri silika (E 551)
 - natriumlaurylsulfat (E 487) (se slutten av avsnitt 2 under «Nustendi inneholder laktose og natrium»)
 - povidon (K30) (E 1201)
 - delvis hydrolysert polyvinylalkohol (E 1203), talkum (E 553b), titandioksid (E 171), indigokarmin aluminiumlakk (E 132), glyserolmonokaprylkaprat, briljantblå FCF aluminiumlakk (E 133)

Hvordan Nustendi ser ut og innholdet i pakningen

Filmdrasjerte tabletter som er blå, ovale, preget med «818» på den ene siden og «ESP» på den andre siden. Tablettedimensjoner: 15 mm × 7 mm × 5 mm.

Nustendi leveres i blisterpakninger av plast/aluminium i esker med 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter eller endose-blisterpakninger i esker med 10 x 1, 50 x 1 eller 100 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i landet du bor i.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Tyskland

Tilvirker

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.