

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NUSTENDİ 180 mg/10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her film kaplı tablet, 180 mg bempedoik asit ve 10 mg ezetimib içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz Monohidrat (Sıgır kaynaklı) 75 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Yaklaşık 15 mm × 7 mm × 5 mm boyutunda, bir yüzünde "818" baskısı, diğer yüzünde "ESP" baskısı olan mavi, oval, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

NUSTENDİ, primer hiperkolesterolemi (heterozigot ailesel ve ailesel olmayan) veya karışık dislipidemi hastası yetişkinlerde, diyetle ek olarak;

- Ezetimibe ek olarak tolere edilen maksimum statin dozuyla LDL-C hedeflerine ulaşamayan hastalarda bir statinle kombinasyon halinde (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4),
- Statini tolere edemeyen veya bir statinin kontrendike olduğu ve tek başına ezetimibe LDL-C hedeflerine ulaşamayan hastalarda tek başına,
- Statin varlığında veya yokluğunda, ayrı tabletler olarak bempedoik asit ve ezetimibe kombinasyon halinde tedavi edilmekte olan hastalarda endikedir.

Ezetimib 10 mg'ın kardiyovasküler olayların sıklığını azalttığı kanıtlanmıştır. Bempedoik asidin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi belirlenmemiştir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji:

NUSTENDİ'nin önerilen dozu, günde bir kez bir adet 180 mg/10 mg film kaplı tablettir.



Safra asidi sekestranlarıyla eş zamanlı uygulama

NUSTENDİ dozu, safra asidi sekestranının uygulanmasından en az 2 saat önce veya en az 4 saat sonra uygulanmalıdır.

Simvastatin tedavisiyle eş zamanlı

NUSTENDİ simvastatinle birlikte uygulandığında, simvastatin dozu günde 20 mg'la (veya şiddetli hiperkolesterolemi ve yüksek kardiyovasküler risk olan, tedavi hedeflerine daha düşük dozlarda ulaşamamış olan hastalarda ve yararların potansiyel risklerden ağır bastığı durumlarda günde 40 mg) sınırlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Uygulama şekli:

Her bir film kaplı tablet oral yoldan, gıda varlığında veya yokluğunda alınmalıdır. Tabletler bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] < 30 mL/dk./1,73 m² olarak tanımlanmıştır) olan hastalarda sınırlı veri bulunmaktadır ve bempedoik asit son aşama böbrek hastalığı (ESRD) olan hastalarda incelenmemiştir. NUSTENDİ uygulanacağı zaman bu hastalarda advers reaksiyonlar açısından ek izlem gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A) olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Orta dereceli (Child-Pugh B) veya şiddetli (Child-Pugh C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda, ezetimibe maruziyet artışının bilinmeyen etkileri nedeniyle, NUSTENDİ tedavisi önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

NUSTENDİ'nin 18 yaşından küçük çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik hastalar:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya Bölüm 6.1'de yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Gebelik (bkz. Bölüm 4.6).
- Emzirme (bkz. Bölüm 4.6).
- Günde 40 mg'den daha fazla simvastatinle eş zamanlı kullanım (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 4.5).
- Bir statinle eş zamanlı NUSTENDİ uygulaması, aktif karaciğer hastalığı ve serum transaminazlarında açıklanamayan persistan artışlar olan hastalarda kontrendikedir.
- NUSTENDİ bir statinle eş zamanlı uygulandığında, lütfen o statin tedavisinin kısa ürün bilgisine (KÜB) başvurunuz.



4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Statinlerle birlikte kullanımda potansiyel miyopati riski

Bempedoik asit statinlerin plazma konsantrasyonlarını arttırmaktadır (bkz. Bölüm 4.5). Statinler bazen miyopatiye yol açabilmektedir. Seyrek görülen olgularda, miyopati, miyoglobüriye sekonder akut böbrek yetmezliği varlığında veya yokluğunda rabdomiyoliz biçimini alabilmekte ve ölüme yol açabilmektedir. Ezetimible elde edilen pazarlama sonrası deneyimde, çok seyrek miyopati ve rabdomiyoliz olguları bildirilmiştir. Rabdomiyoliz geliştiren hastaların çoğu ezetimible eş zamanlı bir statin almaktadır.

Bir statine ek tedavi olarak NUSTENDİ alan hastalar, yüksek statin dozlarının kullanımıyla ilişkilendirilen advers reaksiyonlar açısından izlenmelidir. Bir statine ek olarak NUSTENDİ alan tüm hastalar miyopati riskindeki artış potansiyeli açısından uyarılmalı ve hastalara açıklanamayan tüm adale ağrısı, hassasiyet ve zayıflık durumlarını derhal bildirmesi söylenmelidir. Bir hasta NUSTENDİ ve bir statinle eş zamanlı tedavi görürken bu tür semptomlar gerçekleşirse, lipid düzeyleri ve advers reaksiyonlar yakından izlenerek, aynı statinin maksimum dozunun düşürülmesi veya alternatif bir statin kullanılması ya da NUSTENDİ'nin durdurularak alternatif bir lipid düşürücü tedavi başlatılması düşünülmelidir. Eğer kreatinin fosfokinaz (CPK) düzeyinin normalin üst limitinin (ULN) 10 katından fazla olmasıyla miyopati teyit edilirse, NUSTENDİ ve hastanın birlikte aldığı tüm statinler derhal durdurulmalıdır.

Bempedoik asit ve arka planda simvastatin 40 mg tedavisiyle, ULN'nin 10 katından fazla CPK düzeyiyle miyopati seyrek olarak bildirilmiştir. 40 mg'dan fazla simvastatin dozları NUSTENDİ'yle birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3).

Serum ürik asit artışı

Bempedoik asit, renal tübüler OAT2'nin inhibisyonu nedeniyle serum ürik asit düzeyini arttırabilir ve hiperürisemiye neden olabilir veya şiddetlendirebilir ve gut öyküsü olan ve gut yatkınlığı olan hastalarda gutu hızlandırabilir (bkz. Bölüm 4.8). Hiperürisemiyle birlikte gut semptomları ortaya çıkarsa, NUSTENDİ tedavisi durdurulmalıdır.

Karaciğer enzimlerinde artış

Klinik çalışmalarda, bempedoik asit kullanımında karaciğer enzimleri alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferazda (AST) ULN'nin 3 katından fazla artışlar bildirilmiştir. Bu artışlar asemptomatik olmuştur ve bilirubinde ULN'nin 2 katı ve daha fazla artışla veya kolestazisle ilişkilendirilmemiştir ve tedavi devam ettikçe veya tedavi durdurulduğunda başlangıca geri dönmüştür. Bir statinle birlikte ezetimib alan hastalarda yapılan kontrollü birlikte uygulama çalışmalarında, ardışık transaminaz artışları ($\geq 3 \times$ ULN) gözlemlenmiştir. Tedavi başlatılırken karaciğer fonksiyonu testleri yapılmalıdır. Transaminaz artışı $> 3 \times$ düzeyinde devam ederse NUSTENDİ tedavisi durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Böbrek yetmezliği

Bempedoik asidin şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR < 30 mL/dk./1,73 m² olarak tanımlanmıştır) olan hastalarda kullanımıyla ilgili sınırlı deneyim bulunmaktadır ve son aşama böbrek hastalığı olan hastalarda bempedoik asitle çalışma yapılmamıştır (bkz. Bölüm



5.2). NUSTENDİ uygulandığı zaman bu hastalarda advers reaksiyonlar için ek izlem gerekebilir.

Karaciğer yetmezliği

Orta dereceli ila şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) olan hastalarda ezetimib maruziyetinin artışının bilinmeyen etkileri nedeniyle, bu hastalarda NUSTENDİ önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Fibratlar

Fibratlarla birlikte uygulanan ezetimibin güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. NUSTENDİ ve fenofibrat alan hastalarda kolelitiazis kuşkusu varsa, safra kesesinin incelenmesi endikedir ve bu tedavi durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Siklosporin

NUSTENDİ siklosporin ortamında başlatılacağı zaman dikkat edilmelidir. NUSTENDİ ve siklosporin alan hastalarda siklosporin konsantrasyonları izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Antikoagülanlar

NUSTENDİ varfarine, diğer kumarin antikoagülanlarına veya fluindiona eklendiğinde, Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) uygun şekilde izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Kontrasepsiyon

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında etkili kontrasepsiyon kullanmalıdır. Hastalara gebe kalmayı planlıyorlarsa kontraseptif önlemleri durdurmadan önce NUSTENDİ almayı bırakmaları tavsiye edilmelidir.

NUSTENDİ, laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

NUSTENDİ ile hiçbir spesifik farmakokinetik ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır. Bempedoik asit veya ezetimible yapılan çalışmalarda belirlenen ilaç etkileşimleri NUSTENDİ ile gerçekleşebilecek etkileşimleri belirlemektedir.

Diğer tıbbi ürünlerin NUSTENDİ'nin tekil bileşenleri üzerindeki etkileri

Fibratlar

Eşzamanlı fenofibrat veya gemfibrozil uygulaması toplam ezetimib konsantrasyonlarını orta düzeyde arttırmıştır (sırasıyla yaklaşık 1,5 ve 1,7 kat). Fenofibrat safraya kolesterol atılımını arttırabilir ve kolelitiazise yol açabilir. Köpeklerde yapılan bir klinik öncesi çalışmada,



ezetimib safra kesesi safrasındaki kolesterolü arttırmıştır (bkz. Bölüm 5.3). NUSTENDİ'nin terapötik kullanımıyla ilişkili bir litojenik risk göz ardı edilemez.

NUSTENDİ ve fenofibrat alan bir hastada kolelitiyazis kuşkusu varsa, safra kesesi çalışmaları endikedir ve alternatif lipid düşürücü tedavi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Siklosporin

Böbrek nakli sonrası stabil siklosporin dozunda kreatinin klirensi 50 mL/dk.'dan fazla olan sekiz hastada yapılan bir çalışmada, başka bir çalışmada tek başına ezetimib alan sağlıklı bir kontrol popülasyonu ile karşılaştırıldığında (n=17), tek 10 mg ezetimib dozu toplam ezetimibin ortalama eğri altındaki alanında (EAA) 3,4 kat (aralık 2,3 ila 7,9 kat) artışa yol açmıştır. Başka bir çalışmada, şiddetli böbrek yetmezliği olan ve böbrek nakli yapılmış, siklosporin ve birden fazla başka tıbbi ürün alan bir hasta, tek başına ezetimib alan eşzamanlı kontrollerle karşılaştırıldığında toplam ezetimibe 12 kat daha fazla maruziyet göstermiştir. On iki sağlıklı gönüllüde görülen iki dönemli ve çapraz geçişli bir çalışmada, 8 gün boyunca günlük 20 mg ezetimib ve 7. günde tek 100 mg siklosporin dozu uygulaması, tek başına 100 mg siklosporin dozuyla karşılaştırıldığında siklosporin EAA değerinde ortalama %15 artışla (aralık %10 düşüş ila %51 artış) sonuçlanmıştır. Böbrek nakli yapılan hastalarda eş zamanlı uygulanan ezetimibin siklosporin maruziyeti üzerindeki etkisinin incelendiği kontrollü bir çalışma yapılmamıştır. NUSTENDİ siklosporin ortamında başlatılacağı zaman dikkat edilmelidir. NUSTENDİ ve siklosporin alan hastalarda siklosporin konsantrasyonları izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Kolestiramin

Eşzamanlı kolestiramin uygulaması toplam ezetimibin (ezetimib + ezetimib glukuronid) ortalama EAA değerini yaklaşık %55 oranında azaltmıştır. Kolestiramine NUSTENDİ eklenmesi nedeniyle ortaya çıkan artımsal düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) düşüşü bu etkileşimle azaltılabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Taşıyıcı aracılı ilaç etkileşimleri

In vitro ortamda yapılan ilaç etkileşimi çalışmaları, bir OAT3 substratı olan bempedoik asit glukuronid hariç bempedoik asit ve aktif metabolitleri ve glukuronid formunun, yaygın olarak karakterize edilen ilaç taşıyıcılarının substratı olmadığına işaret etmektedir.

Probenesid

Glukuronid konjugasyonunun bir inhibitörü olan probenesid, bu inhibitörlerin bempedoik asidin farmakokinetiği üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmek için incelenmiştir. Kararlı durum probenesidle birlikte bempedoik asit 180 mg uygulaması, bempedoik asit EAA değerinde 1,7 kat artışa, bempedoik asidin aktif metabolitinin (ESP15228) EAA değerinde 1,9 kat artışa neden olmuştur. Bu artışlar klinik açıdan anlamlı değildir ve doz önerilerini etkilememektedir.

NUSTENDİ'nin tekil bileşenlerinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

Statinler

Bempedoik asit 180 mg ve simvastatin 40 mg, atorvastatin 80 mg, pravastatin 80 mg ve rosuvastatin 40 mg arasındaki farmakokinetik etkileşimler klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Tek doz simvastatin 40 mg ile kararlı durum bempedoik asit 180 mg uygulaması, simvastatin asidi maruziyetinde 2 kat artışla sonuçlanmıştır. Bempedoik asit 180 mg ile birlikte uygulandığında atorvastatin, pravastatin ve rosuvastatinin EAA (tek doz olarak uygulanan) ve/veya bunların majör metabolitlerinin değerlerinde 1,4 ila 1,5 artış gözlemlenmiştir. Bu statinler supratrapötik 240 mg bempedoik asit dozuyla eş zamanlı uygulandığında daha yüksek artışlar gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).



Ezetimib atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin veya rosuvastatinle eş zamanlı uygulandığında hiçbir klinik açıdan anlamlı farmakokinetik etkileşim görülmemiştir.

Taşıyıcı aracılı ilaç etkileşimleri

Bempedoik asit ve glukuronidi, OATP1B1 ve OATP1B3'ü klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda zayıf düzeyde inhibe etmektedir. NUSTENDİ'nin OATP1B1 veya OATP1B3'ün substratları olan tıbbi ürünlerle (yani bosentan, fimasartan, asunaprevir, glekaprevir, grazoprevir, voksilaprevir ve ayrıca atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin ve simvastatin gibi statinler [bkz. Bölüm 4.4]) eş zamanlı uygulanması, bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir.

Bempedoik asit *in vitro* ortamda OAT2'yi inhibe etmektedir; bu, serum kreatinin ve ürik asitte görülen minör artışlardan sorumlu mekanizma olabilir (bkz. Bölüm 4.8). OAT2'nin bempedoik asit tarafından inhibe edilmesi ayrıca potansiyel olarak OAT2'nin substratları olan tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Bempedoik asit ayrıca OAT3'ü klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda zayıf düzeyde inhibe edebilir.

Antikoagülanlar

On iki sağlıklı yetişkin erkekte yapılan bir çalışmada, eş zamanlı ezetimib (günde bir kez 10 mg) uygulamasının varfarin ve protrombinin biyoyararlanım zamanının üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır. Ancak, varfarin veya fluindiona ezetimib eklenen hastalarda INR artışı görülen pazarlama sonrası raporlar bildirilmiştir.

NUSTENDİ varfarine, diğer kumarin antikoagülanlarına veya fluindiona ekleniyorsa, INR uygun şekilde izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

İncelenen diğer etkileşimler

Bempedoik asidin oral kontraseptif noretindron/etinilöstradiolün farmakokinetiği üzerinde etkisi olmamıştır. Klinik etkileşim çalışmalarında, ezetimibin oral kontraseptifler etinilöstradiol ve levonorgestrelin farmakokinetiği üzerinde etkisi olmamıştır. Bempedoik asidin metforminin farmakokinetiği veya farmakodinamiği üzerinde etkisi olmamıştır.

Klinik etkililik çalışmalarında, eş zamanlı uygulama sırasında ezetimibin dapson, dekstrometorfan, digoksin, glipizide, tolbutamid veya midazolamın farmakokinetiği üzerinde etkisi olmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.



Gebelik dönemi

NUSTENDİ gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Gebe kadınlarda NUSTENDİ kullanımıyla ilgili veri yoktur veya sınırlı veri vardır. Bempedoik asitle hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Bempedoik asit normal fetal gelişim için gereken kolesterol sentezini ve olasılıkla diğer kolesterol türevlerinin sentezini azalttığı için, NUSTENDİ gebe kadınlara uygulandığında fetüse zarar verebilir. NUSTENDİ gebe kalmadan önce veya gebelik fark edildiği andan itibaren durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Bempedoik asit/metabolitleri veya ezetimib/metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ciddi advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, NUSTENDİ alan kadınlar bebeklerini emzirmemelidir. NUSTENDİ emzirme sırasında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

NUSTENDİ'nin insan fertilitesi üzerindeki etkisiyle ilgili veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarına göre, NUSTENDİ ile üreme veya fertilite üzerinde etki beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NUSTENDİ'nin araç ve makine kullanma becerisiyle üzerinde minör bir etkisi bulunmaktadır. Araç veya makine kullanırken, bempedoik asit ve ezetimible baş dönmesi bildirilmiş olduğu dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar hiperürisemi (%4,7) ve kabızlıktır (%4,7).

Bempedoik asitle yapılan havuzlanmış plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, plaseboyla karşılaştırıldığında bempedoik asit alan daha fazla sayıda hasta kas spazmı (%0,7'ye %0,3), diyare (%0,5'e <%0,1), uzuvlarda ağrı (%0,4'e 0) ve bulantı (%0,3'e %0,2) nedeniyle tedaviyi bırakmıştır ama bempedoik asit ve plasebo arasında farklar anlamlı değildir.

Advers reaksiyonların tablolananmış listesi

NUSTENDİ ile bildirilen advers reaksiyonlar Tablo 1'de sistem organ sınıfı ve sıklığa göre gösterilmektedir. Bempedoik asit veya ezetimible bildirilen tüm diğer advers reaksiyonlar da NUSTENDİ için daha kapsamlı bir advers reaksiyon profili ortaya koymak amacıyla sunulmuştur.



Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1: Advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı (SOC)	Advers reaksiyonlar	Sıklık kategorileri
NUSTENDİ ile görülen advers reaksiyonlar		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Anemi Hemoglobin düşüşü	Yaygın
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hiperürisemi ^a	Yaygın
	İştah kaybı	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi Baş ağrısı	Yaygın
Vasküler hastalıkları	Hipertansiyon	Yaygın
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Öksürük	Yaygın
Gastrointestinal hastalıkları	Kabızlık Diyare Karın ağrısı Bulantı Ağız kuruluğu Flatülans Gastrit	Yaygın
Hepato-bilier hastalıkları	Karaciğer fonksiyon testinde artış ^b	Yaygın
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Sırt ağrısı Kas spazmları Miyalji Uzuvlarda ağrı Artralji	Yaygın
Böbrek ve idrar hastalıkları	Kan kreatininde artış	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Halsizlik Asteni	Yaygın
Bempedoik asitle görülen ek advers reaksiyonlar		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Gut	Yaygın
Hepato-bilier hastalıkları	Aspartat aminotransferaz artışı	Yaygın
	Alanin aminotransferaz artışı	Yaygın olmayan
Böbrek ve idrar hastalıkları	Kan üre artışı Glomerüler filtrasyon oranında düşüş	Yaygın olmayan
Ezetimible görülen ek advers reaksiyonlar		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Trombositopeni	Bilinmiyor



Sistem organ sınıfı (SOC)	Advers reaksiyonlar	Sıklık kategorileri
Bağıışıklık sistemi hastalıkları	Aşırı duyarlılık, buna kızarıklık, ürtiker, anafilaksis ve anjiyoödem dahildir	Bilinmiyor
Psikiyatrik hastalıkları	Depresyon	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Parestezi ^c	Bilinmiyor
Vasküler hastalıkları	Sıcak basması	Yaygın olmayan
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıkları	Dispepsi Gastroözüfajiyal reflü hastalığı	Yaygın olmayan
	Pankreatit	Bilinmiyor
Hepato-bilier hastalıkları	Aspartat aminotransferaz artışı Alanin aminotransferaz artışı Gamma glutamil transferaz artışı	Yaygın olmayan
	Hepatit Kolelitiyazis Kolesistit	Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Pruritus ^c	Yaygın olmayan
	Eritema multiform	Bilinmiyor
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kan CPK artışı	Yaygın
	Boyun ağrısı Kaslara zayıflık ^c	Yaygın olmayan
	Miyopati/rabdomiyoliz	Bilinmiyor
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Göğüs ağrısı Ağrı Periferik ödem ^c	Yaygın olmayan

- Hiperürisemiye hiperürisemi ve ürik asit artışı dahildir
- Karaciğer fonksiyon testi artışına karaciğer fonksiyon testi artışı ve karaciğer fonksiyon testi anormal dahildir
- Bir statinle eş zamanlı uygulanan ezetimible görülen advers reaksiyonlar

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Serum ürik asit artışı

NUSTENDİ olasılıkla bempedoik asidin renal tübüler OATP2'yi inhibe etmesi nedeniyle serum ürik asidi arttırmaktadır (bkz. Bölüm 4.5). NUSTENDİ ile 12. Haftada başlangıca göre ortalama 0,6 mg/dL (35,7 mikromol/L) artış gözlemlenmiştir. Serum ürik asit artışları genellikle tedavinin ilk 4 haftası içinde gerçekleşmiştir ve tedavinin durdurulmasından sonra başlangıca geri dönmüştür. NUSTENDİ ile hiçbir gut olgusu bildirilmemiştir. Bempedoik asitle yapılan havuzlanmış plasebo kontrollü çalışmalarda, bempedoik asitle tedavi edilen hastaların %1,4'ünde ve plaseboyla tedavi edilen hastaların %0,4'ünde gut bildirilmiştir. Her iki tedavi grubunda, gut bildirilen hastaların tıbbi öyküsünde gut olması ve/veya başlangıç ürik asit düzeylerinin ULN'nin üzerinde olması olasılığı daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.4).

Serum kreatinin ve kan üre azotu üzerindeki etkiler

NUSTENDİ serum kreatinin ve kan üre azotunu (BUN) arttırmaktadır. NUSTENDİ ile 12. Haftada başlangıca göre serum kreatininde ortalama 0,02 mg/dL (1,8 mikromol/L) artış,



BUN'da ortalama 2,7 mg/dL /1,0 mmol/L) artış gözlemlenmiştir. Serum kreatinin ve BUN'da görülen artışlar tedavinin ilk 4 haftasında gerçekleşmiş, stabil devam etmiş ve tedavinin durdurulmasından sonra başlangıca geri dönmüştür.

Serum kreatininde gözlemlenen artışlar, OAT2 bağımlı renal tübüler kreatinin salımıyla ilişkili olabilir (bkz. Bölüm 4.5) ve ilaca endojen bir substrat etkileşimini temsil ediyor olabilir ama böbrek fonksiyonunda kötüleşmeye işaret etmemiştir. NUSTENDİ tedavisi gören hastalarda, özellikle de tahmini kreatinin klirensinin izlenmesi gereken hastalıkları olan veya tıbbi ürünler alan hastalarda, tahmini kreatinin klirensindeki değişiklikler yorumlanırken bu etki göz önünde bulundurulmalıdır.

Karaciğer enzimlerinde artış

NUSTENDİ tedavisi gören hastaların %2,4'ünde, plasebo almayanlar ile karşılaştırıldığında ULN'nin 3 katı ve üzerinde karaciğer transaminaz (AST ve/veya ALT) artışı bildirilmiştir. Bempedoik asitle yapılan dört kontrollü klinik çalışmada, karaciğer transaminaz düzeylerinde (AST ve/veya ALT) görülen artışların (ULN'nin 3 katı ve üzeri) insidansı bempedoik asitle tedavi edilen hastalarda %0,7, plaseboda %0,3'tür. Bir statinle eş zamanlı başlatılan ezetimib kontrollü klinik kombinasyon çalışmalarında, karaciğer transaminaz düzeylerindeki ardışık artışların (ULN'nin 3 katı ve üzeri) insidansı statinlerle birlikte uygulanan ezetimib ile tedavi edilen hastalarda %1,3, tek başına statinlerle tedavi edilen hastalar için %0,4'tür. Bempedoik asit veya ezetimible transaminazlarda görülen artışlar diğer karaciğer disfonksiyonu kanıtlarıyla ilişkilendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Hemoglobinde düşüş

Bempedoik asitle yapılan havuzlanmış plasebo kontrollü çalışmalarda, bempedoik asit alan hastaların %4,6'sında, plasebo alan hastaların ise %1,9'unda hemoglobinde başlangıca göre ≥ 20 g/L ve normalin alt limiti (LLN)'den küçük bir düşüş gözlemlenmiştir. Bempedoik asit ve plasebo gruplarında hemoglobinde 50 g/L'den büyük ve LLN'den küçük düşüşler bildirilmiştir (sırasıyla %0,2'ye %0,2). Hemoglobin düşüşleri genellikle tedavinin ilk 4 haftasında gerçekleşmiştir ve tedavinin ilk 4 haftasında gerçekleşmiştir ve tedavinin durdurulmasından sonra başlangıca geri dönmüştür. Başlangıçtaki hemoglobin değerleri normal alan hastalarda, bempedoik asit grubundaki hastaların %1,4'ünde ve plasebo grubundaki hastaların %0,4'ünde tedavi sırasında LLN'nin altında hemoglobin değerleri görülmüştür. Bempedoik asitle tedavi edilen hastaların %2,5'inde, plaseboyla tedavi edilen hastaların %1,6'sında anemi bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda, hasta semptomatik olarak tedavi edilmeli ve gereken destekleyici önlemler alınmalıdır.



Bempedoik asit

Klinik çalışmalarda 240 mg/güne kadar (onaylanmış önerilen dozun 1,3 katı) dozlar uygulanmıştır ve dozu kısıtlayıcı toksisite kanıtı görülmemiştir. Günde bir kez 180 mg bempedoik asitle tedavi edilen hastalardakilere göre 14 kat daha yüksek maruziyetlerde yapılan hayvan çalışmalarında hiçbir advers olay gözlemlenmemiştir.

Ezetimib

Klinik çalışmalarda, 15 sağlıklı gönüllüye 14 güne kadar sürelerde 50 mg/gün ezetimib veya primer hiperkolesterolemi olan 18 hastaya 56 güne kadar sürelerde 40 mg/gün ezetimib uygulandığında, advers olay oranlarında artış görülmemiştir. Hayvanlarda, sıçanlara ve farelere 5000 mg/kg ve köpekler 3000 mg/kg tek oral doz uygulamasından sonra toksisite gözlemlenmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer ilaçlarla kombinasyon halinde lipid değiştirici ajanlar,
ATC kodu: C10BA10

Etki mekanizması

NUSTENDİ, birbirini tamamlayan etki mekanizmalarına sahip iki LDL-C düşürücü bileşik olan bempedoik asit ve ezetimib içermektedir. NUSTENDİ, karaciğerdeki kolesterol sentezini ve bağırsaktaki kolesterol absorpsiyonunu ikili inhibisyona uğratarak LDL-C artışını düşürmektedir.

Bempedoik asit

Bempedoik asit, karaciğerdeki kolesterol sentezini inhibe ederek LDL-C'yi düşüren bir adenozin trifosfat sitrat liyaz (ACL) inhibitörüdür. ACL, kolesterol biyosentez yolağında 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaza göre akışın yukarısında olan bir enzimdir. Bempedoik asit, çok uzun zincir asil-CoA sentetaz 1 (ACSVL1) tarafından koenzim A'nın (CoA) ETC 1002-CoA'ya aktivasyonunu gerektirmektedir. ACSVL1 primer olarak iskelet kaslarında değil karaciğerde eksprese edilmektedir. ACL'nin ETC-1002-CoA tarafından inhibe edilmesi, karaciğerde kolesterol sentezinin düşüşüne yol açmakta ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörlerinin yukarı yönlü regülasyonu yoluyla kandaki LDL-C'nin azaltılmasıyla sonuçlanmaktadır. Ek olarak, ETC 1002-CoA tarafından ACL'nin inhibe edilmesi hepatik yağ asidi biyosentezinin eşzamanlı olarak baskılanmasıyla sonuçlanmaktadır.

Ezetimib

Ezetimib, ince bağırsak tarafından kolesterolün absorpsiyonunun inhibe edilmesi yoluyla kandaki kolesterolü azaltmaktadır. Ezetimibin moleküler hedefinin, kolesterol ve fitosterollerin bağırsaktan alımında rol oynayan sterol taşıyıcısı Niemann-Pick C1-benzeri 1 (NPC1L1) olduğu kanıtlanmıştır. Ezetimib ince bağırsağın fırça kenarında lokalize olmakta ve kolesterolün absorpsiyonunu inhibe ederek, intestinal kolesterolün karaciğere iletilmesinde düşüşe yol açmaktadır.



Farmakodinamik etkiler

Bempedoik asit ve ezetimibin tek başına veya diğer lipid değiştirici tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde uygulanması, hiperkolesterolemi veya karışık dislipidemi olan hastalarda LDL-C, yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein kolesterol (non-HDL-C), apolipoprotein B (apo B) ve toplam kolesterolü (TC) düşürmektedir.

Diyabet hastalarının aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski yüksek olduğu için, bempedoik asitle yapılan klinik çalışmalara diabetes mellitus hastaları da dahil edilmiştir. Diyabet hastalarının alt grubunda, plaseboyla karşılaştırıldığında düşük HbA1c düzeyleri gözlemlenmiştir (ortalama %0,2). Diyabeti olmayan hastalarda, bempedoik asit ve plasebo arasında HbA1c açısından fark gözlemlenmemiştir ve hipoglisemi oranlarında fark yoktur.

Kardiyak elektrofizyoloji

Bempedoik asit için bir QT çalışması yapılmıştır. 240 mg dozunda (onaylanan önerilen dozun 1,3 katı), bempedoik asit QT aralığını klinik açıdan anlamlı bir ölçekte uzatmamaktadır.

Ezetimib veya kombinasyon rejimi NUSTENDİ'nin QT aralığı üzerindeki etkisi incelenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlik

Ezetimib 10 mg'ın kardiyovasküler olayların sıklığını düşürdüğü kanıtlanmıştır. Bempedoik asidin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi incelenmemiştir.

NUSTENDİ'nin etkililiği, Çalışma 1002-053'te tedavi gören 301 hastadaki güvenlik analizinde değerlendirilmiştir. 3 tesisteki dört tedavinin tümündeki hastaların (81 hasta) tedaviye sistematik uyumsuzluğu nedeniyle bu tesislerdeki veriler bu analize dahil edilmemiştir. Çalışma, yüksek kardiyovasküler risk ve hiperlipidemi hastalarında 4 kollu, çok merkezli, randomize, çift kör, paralel gruplu, 12 haftalık bir çalışmadır. Hastalar 2:2:2:1 oranında, maksimum tolere edilen statin tedavisine ek olarak oral yoldan 180 mg/10 mg NUSTENDİ (n=86), bempedoik asit 180 mg/gün (n=88), ezetimib 10 mg/gün (n=86) veya günde bir kez plaseboya (n=41) atanmıştır. Maksimum tolere edilen statin tedavisine, günlük doz dışında statin rejimleri dahil olabilir veya statin olmayabilir. Hastalar kardiyovasküler riske veya başlangıç statin yoğunluğuna göre tabakalaştırılmıştır. Günde 40 mg veya daha yüksek simvastatin alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Demografik ve başlangıç hastalık karakteristikleri tedavi kolları arasında dengelidir. Genel olarak, başlangıçtaki ortalama yaş 64'tür (aralık: 30 ila 87), hastaların %50'si 65 yaş ve üzeridir, %50'si kadındır, %81'i Beyazdır, %17'si Siyahtır, %1'i Asyalıdır ve %1'i diğer ırklardandır. Randomizasyon sırasında, statin tedavisi gören hastaların %61'i NUSTENDİ, %69'u bempedoik asit, %63'ü ezetimib ve %66'sı plasebo almaktadır; NUSTENDİ alan hastaların %36'sı, bempedoik asit alan hastaların %35'i, ezetimib alan hastaların %29'u, plasebo alan hastaların %41'i yüksek yoğunluklu statin tedavisi görmektedir. Ortalama başlangıç LDL-C 149,7 mg/dL'dir (3,9 mmol/L). Hastaların çoğu (%94) çalışmayı tamamlamıştır.

NUSTENDİ plaseboyla karşılaştırıldığında başlangıçtan 12. Haftaya kadar LDL-C'yi belirgin biçimde azaltmıştır (-%38; %95 GA: -%46,5; -%29,6; p<0,001). 4. Hafta kadar erken dönemlerde maksimum LDL-C azaltıcı etkiler gözlemlenmiştir ve çalışma boyunca



korunmuştur. NUSTENDİ ayrıca non-HDL-C, apo B ve TC'yi de belirgin biçimde azaltmıştır (bkz. Bölüm 2).

Tablo 2: NUSTENDİ'nin arka plan statin rejimleri ile tedavi gören yüksek kardiyovasküler risk ve hiperlipidemi olan hastalarda lipid parametreleri üzerindeki tedavi etkileri (başlangıçtan 12. Haftaya kadar ortalama % değişim)

	NUSTENDİ 180 mg/10 mg n=86	Bempedoik asit 180 mg n=88	Ezetimib 10 mg n=86	Plasebo n=41
LDL-C, n	86	88	86	41
LS ortalama (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 ortalama (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 ortalama (SE)	-24,6 (2,4)	-11,8 (2,2)	-15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
TC, n	86	88	86	41
LS ortalama (SE)	-26,4 (1,9)	-12,1 (1,8)	-16,0 (1,6)	0,7 (2,5)

apo B=apolipoprotein B; HDL-C=yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LDL C=düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LS=en küçük kareler; TC=toplam kolesterol.

Arka plan statin: atorvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin.

Arka plan ezetimib tedavisinde bempedoik asit uygulaması

Çalışma 1002-048, yüksek LDL-C olan, statin intoleransı öyküsü olan ve bir statinin en düşük onaylanmış başlangıç dozundan yüksek bir dozu tolere edemeyen hastalarda ezetimibe eklendiğinde bempedoik asitle plasebonun LDL-C'yi düşürmedeki etkililiğinin karşılaştırmalı olarak incelendiği, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 12 haftalık bir çalışmadır. Çalışmaya, 12 hafta boyunca ek tedavi olarak ezetimib 10 mg/güne 2:1 oranında randomize edilen bempedoik asit (n=181) veya plaseboya (n=88) randomize edilen 269 hasta dahil edilmiştir.

Genel olarak, başlangıçtaki ortalama yaş 64'tür (aralık: 30 ila 86), %55'i 65 yaş ve üzeridir, %61'i kadındır, %89'u Beyazdır, %8'i Siyahtır, %2'si Asyalıdır ve %1'i diğer ırklardandır. Ortalama başlangıç LDL-C 127,6 mg/dL'dir (3,3 mmol/L). Randomizasyon tarihinde, bempedoik asit alan hastaların %33'ü ve plasebo alan hastaların %28'i onaylanmış en düşük dozlardan düşük veya eşit düzeyde statin tedavisi almaktadır. Plasebo ve ezetimib ile karşılaştırıldığında arka plan ezetimib tedavisi alan hastalara bempedoik asit uygulanması LDL-C'yi başlangıçtan 12. Haftaya kadar belirgin biçimde azaltmıştır ($p<0,001$). Arka plan ezetimib tedavisiyle bempedoik asit uygulaması da non-HDL-C, apo B ve TC'yi belirgin biçimde azaltmıştır (bk. Tablo 3).



Tablo 3: Arka plan ezetimib tedavisi alan ve statin intoleransı olan hastalarda plaseboyla karşılaştırıldığında bempedoik asidin tedavi etkileri (başlangıçtan 12. Haftaya kadar ortalama değişim yüzdesi)

	Çalışma 1002-048 (N=269)	
	Bempedoik asit 180 mg + Arka Plan Ezetimib 10 mg n=181	Plasebo + Arka Plan Ezetimib 10 mg n=88
LDL-C ^a , n	175	82
LS Ortalama	-23,5	5,0
non-HDL-C ^a , n	175	82
LS Ortalama	-18,4	5,2
apo B ^a , n	180	86
LS Ortalama	-14,6	4,7
TC ^a , n	176	82
LS Ortalama	-15,1	2,9

apo B=apolipoprotein B; HDL-C=yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL C=düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LS=en küçük kare; TC=toplam kolesterol.

Arka plan statin: atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin

a. Başlangıca göre değişim yüzdesi, kovaryans analizi (ANCOVA), faktörler olarak tedavi ve randomizasyon tabakaları ve eşdeğişken olarak başlangıç lipid parametreleri kullanılarak analiz edilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı yüksek kolesterol tedavisinde pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında NUSTENDİ'yle yapılan çalışmanın sonuçlarını sunma zorunluluğundan feragat etmiştir (pediyatrik kullanımla ilgili bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

NUSTENDİ

NUSTENDİ tabletlerinin biyoyararlanımı, eş zamanlı uygulanan tekil tabletlerinkine benzerdir. Bempedoik asit ve aktif metabolitinin (ESP15228) C_{maks} değerleri formülasyonlar arasında benzerdir ama ezetimib ve ezetimib glukuronid C_{maks} değerleri NUSTENDİ için birlikte uygulanan tekil tabletlere göre sırasıyla %13 ve %22 daha düşüktür. Ezetimib ve ezetimib glukuronid maruziyetinin toplam büyüklüğünün (EAA ile ölçülür) benzer olduğu göz önünde bulundurulduğunda, %22 daha düşük C_{maks} değerinin klinik açıdan anlamlı olma olasılığı düşüktür.

Ezetimib bempedoik asitle eş zamanlı uygulandığında hiçbir klinik açıdan anlamlı farmakokinetik etkileşim görülmemiştir. Tek doz ezetimib kararlı halde bempedoik asit le birlikte alındığında, toplam ezetimib (ezetimib ve glukuronid formu) ve ezetimib glukuronid EAA ve C_{maks} sırasıyla yaklaşık 1,6 ve 1,8 kat artmıştır. Bu artışın neden büyük olasılıkla OATP1B1'in bempedoik asit tarafından inhibe edilmesi ve bunun sonucunda hepatik alımda



düşüş ve bunun ardından ezetimib glukuronid eliminasyonunda düşüş olmasıdır. Ezetimibin EAA ve C_{maks} değerlerindeki artışlar %20'den düşüktür.

Bempedoik asit

Farmakokinetik veriler, bempedoik asidin NUSTENDİ 180 mg tablet olarak uygulandığında 3,5 saat olan maksimum konsantrasyona ulaşana kadar geçen medyan süreyle absorbe edildiğine işaret etmektedir. Aksi belirtilmedikçe, bempedoik asidin farmakokinetik parametreleri ortalama [standart sapma (SD)] olarak sunulmaktadır. Bempedoik asit, ACSVL1 tarafından hücre içinde ETC-1002-CoA'ya aktive edilen bir ön ilaç olarak değerlendirilmektedir. Hiperkolesterolemi hastalarında çoklu doz uygulamasından sonra kararlı hal C_{maks} ve EAA değerleri, sırasıyla 24,8 (6,9) mikrogram/mL ve 348 (120) mikrogram.saat/mL'dir. Bempedoik asidin kararlı haldeki farmakokinetiği genellikle 120 mg ila 220 mg aralığında doğrusaldır. Önerilen dozda yinelenen uygulamadan sonra bempedoik asidin farmakokinetiğinde zamana bağlı değişim olmamıştır ve bempedoik asit kararlı hale 7 gün sonra ulaşmıştır. Bempedoik asidin ortalama birikim oranı yaklaşık 2,3 kattır.

Ezetimib

Oral uygulamadan sonra, ezetimib hızla absorbe edilmekte ve geniş ölçekli olarak farmakolojik aktif fenolik glukuronide (ezetimib-glukuronid) konjuge edilmektedir. Ortalama C_{maks} ezetimib-glukuronid için 1 ila 2 saatte, ezetimib için 4 ila 12 saat içinde gerçekleşmektedir. Ezetimib enjeksiyon için uygun olan su ortamında neredeyse çözünmez olduğu için, bileşiğin mutlak biyoyararlanımı belirlenememektedir. Ezetimib kapsamlı bir enterohepatik döngüye girmektedir ve ezetimib için birden fazla pik gözlemlenebilmektedir.

Gıda etkisi

Sağlıklı gönüllülerde yüksek yağlı, yüksek kalorili bir kahvaltıyla birlikte NUSTENDİ uygulamasından sonra, bempedoik asit ve ezetimib için EAA değeri açlık durumuyla benzerdir. Açlık durumuyla karşılaştırıldığında, tokluk durumu bempedoik asit ve ezetimibin C_{maks} değerlerinde sırasıyla %30 ve %12 düşüşle sonuçlanmıştır. Açlık durumuyla karşılaştırıldığında, tokluk durumu azasitidin glukuronid EAA ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla %12 ve %42 düşüşle sonuçlanmıştır. Bu gıda etkisinin klinik açıdan anlamlı olduğu düşünülmemektedir.

Dağılım:

Bempedoik asit

Bempedoik asidin görülen dağılım hacmi (V/F) 18 litredir. Bempedoik asit, glukuronidi ve aktif metaboliti ESP15228'nin plazma proteinlerine bağlanma oranı sırasıyla %99,3, %98,8 ve %99,2'dir. Bempedoik asit alyuvarlara ayrılmamaktadır.

Ezetimib

Ezetimib ve ezetimib-glukuronid sırasıyla %99,7 ve %88 ila %92 oranlarında insan plazma proteinlerine bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon:

Bempedoik asit

In vitro metabolik etkileşim çalışmaları, bempedoik asit ve aktif metaboliti ve glukuronid formlarının sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize veya inhibe edilmediğine veya indüklenmediğine işaret etmektedir.

Bempedoik asidin primer eliminasyon yolu, asil glukuronide metabolizmadan geçmesidir. Bempedoik asit ayrıca *in vitro* ortamda insan karaciğerinde gözlemlenen aldo-keto redüktaz



aktivitesine dayanarak geri dönüşümlü olarak aktif bir metabolite (ESP15228) dönüştürülmektedir. ESP15228 için yinelenen doz uygulamasından sonra ortalama plazma EAA metabolit/parent ilaç oranı %18'dir ve zaman içinde sabit devam etmiştir. Bempedoik asit ve ESP15228 *in vitro* ortamda UGT2B7 tarafından inaktif glukuronid konjugatlarına dönüştürülmektedir. Bempedoik asit, ESP15228 ve bunların konjugat formları plazmada belirlenmiştir ve bempedoik asit EAA_{0-48h} değerinin büyük bölümünü (%46) oluştururken kendisinden sonra en yaygın olan glukuronid formudur (%30). ESP15228 ve glukuronidi plazma EAA_{0-48h}'nin sırasıyla %10'u ve %11'ini temsil etmektedir.

Hiperkolesterolemi hastalarında bempedoik asidin eşdeğer aktif metabolitinin (ESP15228) kararlı durum C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla 3,0 (1,4) mikrogram/mL ve 54,1 (26,4) mikrogram.saat/mL'dir. ESP15228, sistemik maruziyeti ve farmakokinetik özelliklerine göre, büyük olasılıkla bempedoik asidin genel klinik aktivitesine minör bir katkıda bulunmuştur.

Ezetimib

Klinik öncesi çalışmalarda, ezetimibin sitokrom P450 ilaç metabolize edici enzimleri indüklemediği kanıtlanmıştır. Ezetimib ve sitokrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 ve 3A4 veya N-asetiltransferaz tarafından metabolize edildiği bilinen ilaçlar arasında klinik açıdan anlamlı hiçbir farmakokinetik etkileşim gözlemlenmemiştir. Ezetimib primer olarak ince bağırsakta ve karaciğerde glukuronid konjugasyonu (bir Faz 2 reaksiyonu) yoluyla metabolize edilmektedir ve ardından biliyer atılım olmaktadır. İncelenen tüm türlerde minimal oksidatif metabolizma (bir Faz 1 reaksiyonu) gözlemlenmiştir. Ezetimib ve ezetimib glukuronid plazmada belirlenen majör ilaç kaynaklı bileşiklerdir ve plazmadaki toplam ilacın sırasıyla %10 ila %20'si ve %80 ila %90'ını oluşturmaktadır. Hem ezetimib hem de ezetimib-glukuronid plazmadan yavaş yavaş atılmaktadır ve belirgin enterohepatik geri çevirim kanıtları göstermektedir.

Eliminasyon:

Bempedoik asit

Bempedoik asidin hiperkolesterolemi hastalarında bir popülasyon FK analiziyle belirlenen kararlı durum klirensi (CL/F), günde bir kez doz uygulamasından sonra 12,1 mL/dk.'dır; değişmemiş bempedoik asidin renal klirensi toplam klirensin %2'inden azını temsil etmektedir. İnsanlarda bempedoik asidin ortalama (SD) yarı ömrü kararlı durumda 19 (10) saattir.

Oral yoldan tek doz 240 mg bempedoik asit uygulamasından sonra (onaylanan önerilen dozun 1,3 katı), toplam dozun %62,1'i (bempedoik asit ve metabolitleri) idrarda, primer olarak bempedoik asidin asil glukuronid konjugatı olarak geri kazanılmıştır ve %25,4'ü feçeste geri kazanılmıştır. Uygulanan dozun %5'inden azı dışkı ve idrarda birlikte değişmemiş bempedoik asit olarak atılmıştır.

Ezetimib

İnsan gönüllülere oral yoldan ¹⁴C-ezetimib (20 mg) uygulamasından sonra, toplam ezetimib (ezetimib ve ezetimib glukuronid) plazmadaki toplam radyoaktivitenin yaklaşık %93'ünü oluşturmuştur. Uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %78'i ve %11'i sırasıyla feçes ve idrarda 10 günlük bir toplama döneminde geri kazanılmıştır. 48 saat sonra, plazmada belirlenebilir radyoaktivite düzeyi olmamıştır. Ezetimib ve ezetimib-glukuronidin yarı ömrü yaklaşık 22 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Doğrusallık/doğrusal olmayan duruma ilişkin herhangi bir çalışma yürütülmemiştir.



Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Bempedoik asit

Bempedoik asidin farmakokinetiği, böbrek fonksiyonunun bempedoik asidin kararlı durum EAA değeri üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla tüm klinik çalışmalarda (n=2.261) havuzlanmış veriler üzerinde gerçekleştirilen bir popülasyon FK analizinde ve böbrek fonksiyonu çeşitli düzeylerde olan gönüllülerde yapılan tek dozlu bir farmakokinetik çalışmasında incelenmiştir. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda karşılaştırıldığında, ortalama bempedoik asit maruziyetleri hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla 1,4 kat (%90 PI: 1,3, 1,4) ve 1,9 kat (%90 PI: 1,7, 2,0) daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.4).

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili sınırlı veri bulunmaktadır; tek dozlu bir çalışmada, bempedoik asidin EAA değeri normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarla karşılaştırıldığında şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda (eGFR < 30 mL/dk./1,73 m²; n=5) 2,4 kat artmıştır. NUSTENDİ ile gerçekleştirilen klinik çalışmalara diyaliz gören ESRD hastaları dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Ezetimib

Şiddetli böbrek hastalığı olan hastalarda (n=8; ortalama CrCl $\leq$ 30 mL/dk./1,73 m²), tek doz 10 mg ezetimib uygulamasından sonra toplam ezetimibin ortalama EAA değeri sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında (n=9) yaklaşık 1,5 kat artmıştır. Bu sonuç klinik açıdan anlamlı olarak değerlendirilmemektedir. Bu çalışmadaki ek bir hasta (böbrek nakli sonrası ve siklosporin dahil birden fazla tıbbi ürünler almaktadır) toplam ezetimibe 12 kat daha yüksek maruziyet göstermiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Orta dereceli veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, ezetimibe maruziyet artışının bilinmeyen etkileri nedeniyle, NUSTENDİ tedavisi önerilmemektedir.

Bempedoik asit

Bempedoik asit ve metabolitinin farmakokinetiği (ESP15228) normal karaciğer fonksiyonu olan ve hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A veya B) olan hastalarda tek doz uygulamasından sonra (n=8/grup) incelenmiştir. Normal karaciğer fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, bempedoik asidin ortalama C_{maks} ve EAA değerleri hafif karaciğer bozukluğu olan hastalarda sırasıyla %11 ve %22 oranında, orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda sırasıyla %14 ve %16 oranında düşmüştür. Bunun etkililikte düşüşle sonuçlanması beklenmemektedir. Bempedoik asit şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh C) incelenmemiştir.

Ezetimib

Tek doz 10 mg ezetimib uygulamasından sonra, toplam ezetimib için ortalama EAA, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A) olan hastalarda yaklaşık 1,7 kat yükselmiştir. Orta dereceli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B) olan hastalarda yapılan 14 günlük, çok dozlu bir çalışmada (10 mg/gün), toplam ezetimib için ortalama EAA sağlıklı gönüllülerde 1. gün ve 14. günde yaklaşık 4 kat yükselmiştir.



Diğer özel popülasyonlar:

Bempedoik asit

Plasebo kontrollü çalışmalarda bempedoik asitle tedavi edilen 3.621 hastanın 2.098'i (%58) 65 yaş ve üzeridir. Bu hastalar ve daha genç hastalar arasında güvenlik ve etkililik açısından genel bir fark görülmemiştir.

Bempedoik asidin farmakokinetiği yaş, cinsiyet ve ırktan etkilenmemiştir. Vücut ağırlığı istatistiksel açıdan anlamlı bir eşdeğişkendir. En düşük vücut ağırlığının çeyreği (73 kg'ın altında) yaklaşık %30 daha büyük maruziyetle ilişkilendirilmiştir. Maruziyet artışı istatistiksel açıdan anlamlı değildir ve ağırlığa göre hiçbir doz ayarlaması önerilmemektedir.

Ezetimib

Geriatrik

10 gün boyunca verilen 10 mg/gün ezetimible yapılan çoklu dozlu bir çalışmada, toplam ezetimib için plazma konsantrasyonları daha yaşlı (65 yaş ve üzeri) sağlıklı gönüllülerde genç gönüllülerle karşılaştırıldığında yaklaşık 2 kat daha yüksektir. LDL-C düşüşü ve güvenlik profili, ezetimible tedavi edilen yaşlı ve genç gönüllüler arasında benzerdir.

Cinsiyet

Toplam ezetimib için plazma konsantrasyonları kadınlarda erkeklere göre hafifçe daha yüksektir (yaklaşık %20). LDL-C düşüşü ve güvenlik profili, ezetimible tedavi edilen erkek ve kadın gönüllüler arasında benzerdir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

NUSTENDİ

Bempedoik asidin sıçanlarda sistemik toplam maruziyetin 50 katından daha fazla düzeylerde ezetimible eş zamanlı uygulanması, bempedoik asit veya ezetimibin toksikolojik profilini değiştirmemiştir. Ezetimible kombinasyon halinde bempedoik asit, bempedoik asit veya ezetimibin embriyofetal gelişim profili üzerindeki etkilerini değiştirmemiştir.

Bempedoik asit

Standart genotoksisite çalışmalarında bempedoik asidin herhangi bir mutajenik veya klastojenik potansiyeli belirlenmemiştir. Kemirgenlerde yapılan yaşam boyu karsinogenisite çalışmalarında, bempedoik asit erkek sıçanlardaki hepatoselüler ve tiroid bezi foliküler tümörlerinin ve erkek farelerdeki hepatoselüler tümörlerin insidansını arttırmıştır. Bunlar kemirgenlerde yapılan yaşam boyu biyotayinlerde yaygın olarak gözlemlenen tümörler olduğu ve tümörjenez mekanizması kemirgen spesifik bir PPAR alfa aktivasyonuna sekonder olduğu için, bu tümörlerin insanlarda bir risk teşkil ettiği düşünülmemektedir.

Yalnızca sıçanlarda karaciğer ağırlığında artış ve hepatoselüler hipertrofi gözlemlenmiştir ve 30 mg/kg/gün ve üzeri dozda veya insanlarda 180 mg'daki maruziyetin dört katında 1 aylık iyileşme döneminden sonra kısmen geri dönüşümlüdür. Her iki türde tolere edilen dozlarda bu laboratuvar parametrelerinde hepatik etkilere işaret eden, geri dönüşümlü ve advers olmayan değişiklikler, alyuvar ve koagülasyon parametrelerinde düşüşler ve üre azotu ve kreatininde artışlar gözlemlenmiştir. Kronik çalışmalarda advers yanıt için NOAEL, sıçanlar ve maymunlarda 180 mg dozunda insanlardaki maruziyetin sırasıyla altındaki veya 15 katı olan maruziyetlerle ilişkilendirilen 10 mg/kg/gün ve 60 mg/kg/gündür.



Bempedoik asit, gebe tavşanlarda 80 mg/kg/güne kadar dozlarda veya insanlarda 180 mg dozundaki sistemik maruziyetin 12 katında embriyolar ve fetüsler için teratojenik veya toksik değildir. Organojenez sırasında 10, 30 ve 60 mg/kg/gün bempedoik asit verilen gebe sıçanlarda, 30 mg/kg/gün ve üzerinde veya 180 mg dozunda insanlardaki maruziyetin 4 katında, canlı fetüs sayısı ve fetüslerin vücut ağırlığı azalmıştır. Tüm dozlarda, 180 mg dozunda insanlarda görülen sistemik maruziyetin altındaki maruziyetlerde, fetal iskelet bulgularının (eğri kürekkemiği ve kaburgalar) insidansında artış gözlemlenmiştir. Bir prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında, gebelik ve laktasyon boyunca 5, 10, 20 veya 30 mg/kg/gün bempedoik asit uygulanan gebe sıçanlarda, 180 mg dozunda insanlardaki maruziyetten düşük olan 10 mg/kg/gün maternal maruziyet düzeylerinde, 20 mg/kg/gün ve üzeri dozlarda advers maternal etkiler, 10 mg/kg/gün ve üzeri dozlarda canlı yavru sayısı ve yavru sağkalımı, yavru büyümesi ve öğrenme ve belleğinde düşüşler gözlemlenmiştir.

Erkek ve dişi sıçanlara çiftleşmeden önce ve dişilerde gebeliğin 7. gününe kadar bempedoik asit uygulandığında, 30 mg/kg/gün ve üzeri dozu östrus döngüselliğinde değişiklikler, korpora lutea ve implant sayısında düşüşle sonuçlanmıştır ve 60 mg/kg/gün dozunda erkek ve dişi doğurganlığı ve sperm parametrelerinde etki gözlemlenmemiştir (180 mg dozunda insanlardaki sistemik maruziyetin sırasıyla 4 ve 9 katı).

Ezetimib

Ezetimibin kronik toksisitesiyle ilgili olarak yapılan hayvan çalışmalarında toksik etkiler için hiçbir hedef organ belirlenmemiştir. Dört hafta boyunca ezetimible (0,03 mg/kg/gün ve üzeri) tedavi edilen köpeklerde, kistik safradaki kolesterol konsantrasyonu 2,5 ila 3,5 faktörü düzeyinde artmıştır. Ancak, 300 mg/kg/güne kadar dozlar verilen köpeklerde yapılan 1 yıllık bir çalışmada, kolelitiazis veya diğer hepatobiliyer etkilerin insidansında artış gözlemlenmemiştir. Ezetimibin terapötik kullanımıyla ilişkilendirilen litojenik bir risk olasılığı dışlanamaz.

Ezetimib ve statinlerle yapılan eş zamanlı uygulama çalışmalarında, gözlemlenen toksik etkiler temelde tipik olarak statinlerle ilişkilendirilenlerdir. Bazı toksik etkiler tek başına statinlerle yapılan tedavi sırasında gözlemlenenlerden daha belirgindir. Bu durum, birlikte uygulama tedavisinin farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimleriyle açıklanmaktadır. Sıçanlarda, yalnızca insanlardaki terapötik dozun birkaç katı daha yüksek olan dozlara maruziyetten sonra miyopatiler gerçekleşmiştir (statinler için EAA düzeyinin yaklaşık 20 katı, aktif metabolitler için EAA düzeyinin 500 ila 2.000 katı).

Bir *in vitro* ve *in vivo* tayin dizisinde, tek başına veya statinlerle eş zamanlı uygulanan ezetimib genotoksik potansiyel sergilememiştir. Ezetimible yapılan uzun süreli karsinogenesis testleri negatiftir.

Ezetimibin erkek ve dişi sıçanların doğurganlığı üzerinde etkisi yoktur, sıçanlar veya tavşanlarda teratojenik olduğu görülmemiştir ve prenatal veya postnatal gelişimi etkilememiştir. Ezetimib, çoklu 1,000 mg/kg/gün doz verilen gebe sıçanlar ve tavşanlarda plasenta bariyerini geçmiştir. Ezetimib ve statinlerin birlikte uygulanması sıçanlarda teratojenik etki göstermemiştir. Gebe sıçanlarda, az sayıda iskelet deformiteleri (torasik ve kaudal omurlarda kaynaşma, kaudal omur sayısında düşüş) gözlemlenmiştir. Ezetimibin lovastatinle birlikte uygulanması embriyoletal etkilerle sonuçlanmıştır.



6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Laktoz monohidrat (Sığır kaynaklı)
Mikrokristalin selüloz (E460)
Sodyum nişasta glikolat (Tip A)
Hidroksipropil selüloz (E463)
Magnezyum stearat (E470b)
Silika, koloidal susuz (E551)
Sodyum laurilsülfat (E487)
Povidon (K30) (E1201)

Film kaplama

Kısmen hidrolize poli(vinil alkol) (E1203)
Talk (E553b)
Titanyum dioksit (E171)
İndigo Karmin Alüminyum Lake (E132)
Gliserol monokaprilokapat
Sodyum laurilsülfat (E487)
Parlak Mavi FCF Alüminyum Lake (E133)

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışması olmadığı için, bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Polivinil klorür (PVC)/PCTFE/alüminyum blister.

10, 28 (14 tablet x 2 blister), 30 (10 tablet x 3 blister), 84 (14 tablet x 6 blister), veya 90 (10 tablet x 9 blister) tablet içeren ambalaj boyutları

Tüm ambalaj boyutları piyasada olmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.



7. RUHSAT SAHİBİ

Daiichi Sankyo İlaç Tic. Ltd. Şti.
Ünalan Mah. Libadiye Cad.
Emaar Square Sit. F Blok Apt.
No:82 F/57 34700
Üsküdar/İstanbul
Tel: 0 216 577 65 05
Faks: 0 216 577 65 07

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2023/72

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.03.2023
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

