

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nustendi 180 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 180 mg μπεμπεδοϊκού οξέος και 10 mg εξετιμίμπης.

Εκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 180 mg/10 mg περιέχει 71,6 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μπλε χρώματος, ωοειδούς σχήματος, διαστάσεων περίπου 15,00 mm × 7,00 mm × 5,00 mm με χαραγμένη την ένδειξη «818» στη μία πλευρά και «ESP» στη άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Nustendi ενδείκνυται για ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (ετερόζυγη οικογενή και μη οικογενή) ή με μεικτή δυσλιπιδαιμία, ως συμπλήρωμα της διαίτας:

- σε συνδυασμό με μια στατίνη σε ασθενείς που αδυνατούν να επιτύχουν τους στόχους για την LDL-C με τη μέγιστη ανεκτή δόση μιας στατίνης επιπροσθέτως της εξετιμίμπης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4),
- ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που είτε έχουν δυσανεξία στις στατίνες είτε για τους οποίους οι στατίνες αντενδείκνυται, και αδυνατούν να επιτύχουν τους στόχους για την LDL-C μόνο με την εξετιμίμπη,
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη αγωγή με τον συνδυασμό μπεμπεδοϊκού οξέος και εξετιμίμπης ως ξεχωριστά δισκία, με ή χωρίς στατίνη.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Nustendi είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 180 mg/10 mg για λήψη άπαξ ημερησίως.

Συγχορήγηση με δεσμευτικά των χολικών οξέων

Η λήψη του Nustendi θα πρέπει να πραγματοποιείται είτε τουλάχιστον 2 ώρες πριν είτε τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη χορήγηση ενός δεσμευτικού χολικών οξέων.

Ταυτόχρονη θεραπεία με σιμβαστατίνη

Κατά τη συγχορήγηση του Nustendi με σιμβαστατίνη, η δόση της σιμβαστατίνης θα πρέπει να περιορίζεται στα 20 mg ημερησίως (ή στα 40 mg ημερησίως για ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών, οι οποίοι δεν έχουν επιτύχει τους θεραπευτικούς τους στόχους με χαμηλότερες δόσεις και όταν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Τα διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία [ορίζεται ως εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) < 30 mL/min/1,73 m²] είναι περιορισμένα, ενώ το μπεμπεδοϊκό οξύ δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονται σε διύλιση. Κατά τη χορήγηση του Nustendi στους ασθενείς αυτούς μπορεί να απαιτείται επιπρόσθετη παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά ChildPugh) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Η θεραπεία με Nustendi δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια (κατηγορία B κατά Child-Pugh) ή σοβαρή (κατηγορία C κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία εξαιτίας των άγνωστων επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμπη (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Nustendi σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο θα πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

4.3. Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).
- Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).
- Ταυτόχρονη χρήση με σιμβαστατίνη > 40 mg ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).
- Η συγχορήγηση του Nustendi με στατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητες εμμένουσες αυξήσεις στις τιμές των τρανσαμινασών στον ορό.
- Σε περίπτωση συγχορήγησης του Nustendi με στατίνη, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) της συγκεκριμένης στατίνης.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δυνητικός κίνδυνος μυοπάθειας κατά την ταυτόχρονη χρήση με στατίνες

Το μπεμπεδοϊκό οξύ αυξάνει τις συγκεντρώσεις των στατινών στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5). Οι στατίνες προκαλούν περιστασιακά μυοπάθεια. Σε σπάνιες περιπτώσεις, η μυοπάθεια μπορεί να έχει τη μορφή ραβδομυόλυσης με ή χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια δευτεροπαθώς στη μυοσφαιρινουρία και μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο. Σύμφωνα με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της εξετιμίμπης στην αγορά, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιστατικά μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης. Οι περισσότεροι ασθενείς που εκδήλωσαν ραβδομυόλυση λάμβαναν μια στατίνη ταυτόχρονα με την εξετιμίμπη.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Nustendi ως συμπληρωματική θεραπεία σε στατίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση υψηλών δόσεων στατινών. Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν Nustendi επιπροσθέτως μιας στατίνης θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον δυνητικό αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας και να λαμβάνουν οδηγίες να αναφέρουν αμέσως οποιοδήποτε ανεξήγητο σύμπτωμα μυαλγίας, ευαισθησίας ή αδυναμίας. Στην περίπτωση εκδήλωσης τέτοιων συμπτωμάτων ενόσω ο ασθενής λαμβάνει αγωγή με Nustendi και στατίνη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο είτε χαμηλότερης μέγιστης δόσης της ίδιας στατίνης ή μιας εναλλακτικής στατίνης είτε έναρξης μιας εναλλακτικής θεραπείας μείωσης των λιπιδίων, υπό στενή παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων και τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν η διάγνωση της μυοπάθειας επιβεβαιωθεί με την παρουσία επιπέδων φωσφοκινάσης της κρεατίνης (CPK) > 10× του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN), το Nustendi και οποιαδήποτε στατίνη λαμβάνει ταυτόχρονα ο ασθενής θα πρέπει να διακόπτονται αμέσως.

Μυοσίτιδα με επίπεδα CPK > 10× ULN έχει αναφερθεί σπάνια με το μπεμπεδοϊκό οξύ και θεραπεία υποβάθρου με σιμβαστατίνη σε δόση 40 mg. Δόσεις σιμβαστατίνης > 40 mg δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με το Nustendi (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

Αυξημένο ουρικό οξύ στον ορό

Το μπεμπεδοϊκό οξύ μπορεί ενδεχομένως να αυξήσει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό λόγω της αναστολής του νεφρικού σωληναριακού μεταφορέα OAT2 και μπορεί ενδεχομένως να προκαλέσει ή να επιδεινώσει την υπερουριχαιμία καθώς και να επισπεύσει την ουρική αρθρίτιδα σε ασθενείς με ιατρικό ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας ή με προδιάθεση για ουρική αρθρίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.8). Η θεραπεία με Nustendi θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστεί υπερουριχαιμία που συνοδεύεται από συμπτώματα ουρικής αρθρίτιδας.

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Σε κλινικές δοκιμές με μπεμπεδοϊκό οξύ έχουν αναφερθεί αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) > 3× ULN. Οι αυξήσεις αυτές ήταν ασυμπτωματικές και δεν συνοδεύτηκαν από αυξήσεις της χολερυθρίνης $\geq 2 \times$ ULN ή από χολόσταση, ενώ οι τιμές επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα με τη συνέχιση της αγωγής ή μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε ελεγχόμενες δοκιμές συγχορήγησης σε ασθενείς που έλαβαν εξετιμίμπη μαζί με στατίνη, παρατηρήθηκαν διαδοχικές αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών ($\geq 3 \times$ ULN). Θα πρέπει να διενεργούνται δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας. Η θεραπεία με Nustendi θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμμένουσας αύξησης των επιπέδων των τρανσαμινασών > 3× ULN (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η εμπειρία με το μπεμπεδοϊκό οξύ σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ορίζεται ως eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) είναι περιορισμένη, ενώ το μπεμπεδοϊκό οξύ δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ESRD που υποβάλλονται σε διύλιση (βλ. παράγραφο 5.2). Κατά τη χορήγηση του Nustendi στους ασθενείς αυτούς μπορεί να απαιτείται επιπρόσθετη παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ηπατική δυσλειτουργία

Εξαιτίας των άγνωστων επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμη σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Β και C κατά Child-Pugh), το Nustendi δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Φιβράτες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εξετιμίμης όταν χορηγείται μαζί με φιβράτες δεν έχει τεκμηριωθεί. Εάν σε ασθενή που λαμβάνει Nustendi και φαινοφιβράτη πιθανολογείται η παρουσία χολολιθίας, τότε υπάρχει ένδειξη για διερευνητικό έλεγχο της χοληδόχου κύστης, ενώ η θεραπεία αυτή θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Κυκλοσπορίνη

Χρειάζεται προσοχή κατά την έναρξη του Nustendi σε υποκείμενη λήψη κυκλοσπορίνης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν Nustendi και κυκλοσπορίνη, θα πρέπει να παρακολουθούνται οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Αντιπηκτικά

Εάν το Nustendi προστεθεί σε βαρφαρίνη, σε άλλα κουμαρινικά αντιπηκτικά ή σε φλουινδιόνη, η τιμή του Διεθνούς Κανονικοποιημένου Πηλίκου (INR) θα πρέπει να παρακολουθείται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.5).

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Στις ασθενείς θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να διακόπτουν τη λήψη του Nustendi προτού διακόψουν τα μέτρα αντισύλληψης, στην περίπτωση που προγραμματίζουν μια εγκυμοσύνη.

Έκδοχα

Το Nustendi περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρους ανεπάρκειας λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 180 mg/10 mg (ημερήσια δόση), δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με το Nustendi. Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που έχουν εντοπιστεί σε μελέτες με μπεμπεδοϊκό οξύ ή εξετιμίμη προσδιορίζουν τις αλληλεπιδράσεις που μπορεί να εκδηλωθούν με το Nustendi.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στα μεμονωμένα συστατικά του Nustendi

Φιβράτες

Η ταυτόχρονη χορήγηση φαινοφιβράτης ή γεμφιβροζύλης αύξησε μετρίως τις ολικές συγκεντρώσεις εξετιμίμης (περίπου 1,5 και 1,7 φορές, αντίστοιχα). Η φαινοφιβράτη μπορεί ενδεχομένως να αυξήσει την απέκκριση της χοληστερόλης στη χολή, με αποτέλεσμα χολολιθίαση. Σε μια προκλινική μελέτη σε σκύλους, η εξετιμίμη αύξησε τη χοληστερόλη στη χολή της χοληδόχου κύστης (βλ.

παράγραφο 5.3). Ένας κίνδυνος δημιουργίας λίθων που σχετίζεται τη θεραπευτική χρήση του Nustendi δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Εάν σε ασθενή που λαμβάνει Nustendi και φαινοφιβράτη πιθανολογείται η παρουσία χολολιθίασης, τότε υπάρχει ένδειξη για απεικονιστικές μελέτες της χοληδόχου κύστης, ενώ θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας μείωσης των επιπέδων των λιπιδίων (βλ. παράγραφο 4.4).

Κυκλοσπορίνη

Σε μια μελέτη οκτώ ασθενών που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και είχαν κάθαρση κρεατινίνης > 50 mL/min σε σταθερή δόση κυκλοσπορίνης, μια εφάπαξ δόση εξετιμίμπης των 10 mg οδήγησε σε αύξηση κατά 3,4 φορές (εύρος 2,3 έως 7,9 φορές) του μέσου εμβαδού κάτω από την καμπύλη (AUC) για την ολική εξετιμίμπη σε σύγκριση με έναν υγιή πληθυσμό ελέγχου που έλαβε εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία σε μια άλλη μελέτη (n=17). Σε μια διαφορετική μελέτη, ένας ασθενής που είχε υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και είχε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και ο οποίος λάμβανε κυκλοσπορίνη και πολλά άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εμφάνισε μεγαλύτερη έκθεση στην ολική εξετιμίμπη κατά 12 φορές σε σύγκριση με μάρτυρες που έλαβαν εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία κατά τον ίδιο χρόνο. Σε μια μελέτη διασταυρούμενης μετάβασης δύο περιόδων στην οποία συμμετείχαν δώδεκα υγιείς συμμετέχοντες, η καθημερινή χορήγηση 20 mg εξετιμίμπης για 8 ημέρες μαζί με μια εφάπαξ δόση κυκλοσπορίνης των 100 mg την ημέρα 7 οδήγησε σε μέση αύξηση του AUC της κυκλοσπορίνης κατά 15 % (εύρος από μείωση κατά 10 % έως αύξηση κατά 51 %) σε σύγκριση με μια εφάπαξ δόση κυκλοσπορίνης των 100 mg ως μονοθεραπείας. Δεν έχει διεξαχθεί κάποια ελεγχόμενη μελέτη για την επίδραση της συγχορηγούμενης εξετιμίμπης στην έκθεση στην κυκλοσπορίνη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. Χρειάζεται προσοχή κατά την έναρξη του Nustendi σε υποκείμενη λήψη κυκλοσπορίνης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν Nustendi και κυκλοσπορίνη, θα πρέπει να παρακολουθούνται οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Χολεστυραμίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση χολεστυραμίνης μείωσε το μέσο AUC της ολικής εξετιμίμπης (εξετιμίμπη συν γλυκουρονίδιο εξετιμίμπης) κατά 55 % περίπου. Η σταδιακή μείωση των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL-C) που οφείλεται στην προσθήκη του Nustendi στη χολεστυραμίνη μπορεί ενδεχομένως να ελαττωθεί λόγω αυτής της αλληλεπίδρασης (βλ. παράγραφο 4.2).

Αλληλεπιδράσεις διαμεσολαβούμενων από μεταφορείς φαρμάκων

Από *in vitro* μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων υποδεικνύεται ότι το μπεμπεδοϊκό οξύ, καθώς και ο δραστικός μεταβολίτης του και η γλυκουρονιδική μορφή του, δεν είναι υποστρώματα των κοινών χαρακτηριζόμενων μεταφορέων φαρμάκων, με την εξαίρεση του γλυκουρονιδίου του μπεμπεδοϊκού οξέος που είναι υπόστρωμα του μεταφορέα OAT3.

Προβενεσίδη

Προκειμένου να αξιολογηθεί η δυναμική επίδραση αυτών των αναστολέων στη φαρμακοκινητική του μπεμπεδοϊκού οξέος, μελετήθηκε η προβενεσίδη, η οποία είναι ένας αναστολέας της γλυκουρονιδικής σύζευξης. Η χορήγηση 180 mg μπεμπεδοϊκού οξέος με προβενεσίδη σε σταθερή κατάσταση οδήγησε σε αύξηση του AUC του μπεμπεδοϊκού οξέος κατά 1,7 φορές και σε αύξηση του AUC του δραστικού μεταβολίτη του μπεμπεδοϊκού οξέος (ESP15228) κατά 1,9 φορές. Οι αυξήσεις αυτές δεν έχουν κλινική σημασία και δεν επηρεάζουν τις δοσολογικές συστάσεις.

Επιδράσεις των μεμονωμένων συστατικών του Nustendi σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Στατίνες

Οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του μπεμπεδοϊκού οξέος σε δόση 180 mg και της σιμβαστατίνης σε δόση 40 mg, της ατορβαστατίνης σε δόση 80 mg, της πραβαστατίνης σε δόση 80 mg και της ροσουβαστατίνης σε δόση 40 mg αξιολογήθηκαν σε κλινικές δοκιμές. Η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης σιμβαστατίνης των 40 mg με 180 mg μπεμπεδοϊκού οξέος σε σταθερή κατάσταση οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης στο οξύ σιμβαστατίνης κατά 2 φορές. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις του

AUC της ατορβαστατίνης, της πραβαστατίνης και της ροσουβαστατίνης (χορηγήθηκαν ως εφάπαξ δόσεις) ή/και των κύριων μεταβολιτών τους κατά 1,4 φορές έως 1,5 φορές όταν συγχωρηγήθηκαν με 180 mg μπεμπεδοϊκού οξέος. Υψηλότερες αυξήσεις παρατηρήθηκαν όταν αυτές οι στατίνες συγχωρηγήθηκαν με μπεμπεδοϊκό οξύ σε υπερθεραπευτική δόση των 240 mg (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν σημειώθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν η εξετιμίμπη συγχωρηγήθηκε με ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη, λοβαστατίνη, φλουβαστατίνη και ροσουβαστατίνη.

Αλληλεπιδράσεις διαμεσολαβούμενων από μεταφορείς φαρμάκων

Το μπεμπεδοϊκό οξύ και το γλυκουρονίδιο του αναστέλλουν ασθενώς τους μεταφορείς OATP1B1 και OATP1B3 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Η συγχωρήγηση του Nustendi με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του OATP1B1 ή του OATP1B3 [δηλαδή, βοσεντάνη, φιμασαρτάνη, ασουναπρεβίρη, γκλεκαπρεβίρη, γραζοπρεβίρη, βοξίλαπρεβίρη και στατίνες όπως ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη, πιταβαστίνη, ροσουβαστατίνη και σιμβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.4)] μπορεί ενδεχομένως να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα.

Το μπεμπεδοϊκό οξύ αναστέλλει τον OAT2 *in vitro*, και αυτός μπορεί να είναι ο μηχανισμός που ευθύνεται για μικρές αυξήσεις στην κρεατινίνη και στο ουρικό οξύ του ορού (βλ. παράγραφο 4.8). Η αναστολή του OAT2 από το μπεμπεδοϊκό οξύ μπορεί επίσης ενδεχομένως να αυξάνει τις συγκεντρώσεις των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του OAT2 στο πλάσμα. Το μπεμπεδοϊκό οξύ μπορεί επίσης να αναστέλλει τον OAT3 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Αντιπηκτικά

Η ταυτόχρονη χορήγηση εξετιμίμπης (10 mg άπαξ ημερησίως) δεν είχε σημαντική επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της βαρφαρίνης και στον χρόνο προθρομβίνης σε μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν δώδεκα υγιείς ενήλικες άρρενες. Ωστόσο, υπάρχουν αναφορές μετά την κυκλοφορία στην αγορά σχετικά με αύξηση της τιμής του INR σε ασθενείς στους οποίους η εξετιμίμπη προστέθηκε σε βαρφαρίνη ή σε φλουινδιόνη.

Εάν το Nustendi προστεθεί σε βαρφαρίνη, σε άλλα κουμαρινικά αντιπηκτικά ή σε φλουινδιόνη, η τιμή του INR θα πρέπει να παρακολουθείται κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλλες αλληλεπιδράσεις που μελετήθηκαν

Το μπεμπεδοϊκό οξύ δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών παραγόντων νορεθινδρόνη/αιθινυλοιστραδιόλη. Σε κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων, η εξετιμίμπη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών παραγόντων αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη. Το μπεμπεδοϊκό οξύ δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική ή στη φαρμακοδυναμική της μετφορμίνης.

Σε κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων, η εξετιμίμπη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της δαψόνης, της δεξτρομεθορφάνης, της διγοξίνης, της γλιπιζίδης, της τολβουταμίδης ή της μιδαζολάμης κατά τη συγχωρήγηση.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το Nustendi αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Nustendi σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα με μπεμπεδοϊκό οξύ κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Επειδή το μπεμπεδοϊκό οξύ μειώνει τη σύνθεση της χοληστερόλης και πιθανόν τη σύνθεση άλλων παραγώγων της χοληστερόλης που απαιτούνται για τη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου, το Nustendi μπορεί ενδεχομένως να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Το Nustendi θα πρέπει να διακόπτεται πριν από τη σύλληψη ή μόλις διαπιστωθεί η ύπαρξη εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το μπεμπεδοϊκό οξύ/οι μεταβολίτες ή η εξετιμίμπη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων, οι γυναίκες που λαμβάνουν Nustendi δεν θα πρέπει να θηλάζουν τα βρέφη τους. Το Nustendi αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση του Nustendi στην ανθρώπινη γονιμότητα. Με βάση μελέτες σε ζώα, δεν αναμένεται καμία επίδραση του Nustendi στην αναπαραγωγή ή τη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7. Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Nustendi έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Σε ό,τι αφορά την οδήγηση οχημάτων ή τον χειρισμό μηχανημάτων, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι έχει αναφερθεί ζάλη με το μπεμπεδοϊκό οξύ και την εξετιμίμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η υπερουριχαιμία (4,7 %) και η δυσκοιλιότητα (4,7 %).

Σε συγκεντρωτικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές με μπεμπεδοϊκό οξύ, περισσότεροι ασθενείς σε μπεμπεδοϊκό οξύ σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο διέκοψαν τη θεραπεία λόγω μυϊκών σπασμών (0,7 % έναντι 0,3 %), διάρροιας (0,5 % έναντι < 0,1 %), πόνου των άκρων (0,4 % έναντι 0) και ναυτίας (0,3 % έναντι 0,2 %), αν και οι διαφορές μεταξύ του μπεμπεδοϊκού οξέος και του εικονικού φαρμάκου δεν ήταν σημαντικές.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με το Nustendi παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα στον Πίνακα 1. Παρουσιάζονται επίσης οποιεσδήποτε επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με το μπεμπεδοϊκό οξύ ή την εξετιμίμπη, προκειμένου να παρασχεθεί μια πιο εμπειριστατωμένη εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών του Nustendi.

Η συχνότητα εμφάνισης ορίζεται ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα (SOC)	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Κατηγορίες συχνότητας
Ανεπιθύμητες ενέργειες με το Nustendi		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	Συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπερουριχαιμία ^a	Συχνές
	Μειωμένη όρεξη	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Κεφαλαλγία	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση	Συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βήχας	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσκοιλιότητα Διάρροια Κοιλιακό άλγος Ναυτία Ξηροστομία Μετεωρισμός Γαστρίτιδα	Συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξημένες τιμές σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ^b	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία Μυϊκοί σπασμοί Μυαλγία Πόνος στα άκρα Αρθραλγία	Συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση Εξασθένιση	Συχνές
Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες με το μπεμπεδοϊκό οξύ		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ουρική αρθρίτιδα	Συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξημένη ασπартική αμινοτρανσφεράση	Συχνές
	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Αυξημένη ουρία αίματος Μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης	Όχι συχνές

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες με την εξετιμίμπη		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία, περιλαμβανομένων εξανθήματος, κνίδωσης, αναφυλαξίας και αγγειοοιδήματος	Μη γνωστές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κατάθλιψη	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Παραισθησία ^γ	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές	Έξαση	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Δύσπνοια	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσπεψία Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Όχι συχνές
	Παγκρεατίτιδα	Μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση	Όχι συχνές
	Ηπατίτιδα Χολολιθίαση Χολοκυστίτιδα	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός ^γ	Όχι συχνές
	Πολύμορφο ερύθημα	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αυξημένη CPK αίματος	Συχνές
	Αυχεναλγία Μυϊκή αδυναμία ^γ	Όχι συχνές
	Μυοπάθεια/ραβδομυόλυση	Μη γνωστές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Θωρακικό άλγος Πόνος Περιφερικό οίδημα ^γ	Όχι συχνές

- α. Η υπερουριχαιμία περιλαμβάνει την υπερουριχαιμία και την αύξηση του ουρικού οξέος
β. Οι αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας περιλαμβάνουν αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας και παθολογικές τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας
γ. Ανεπιθύμητες ενέργειες με την εξετιμίμπη σε συγχρόνηση με μια στατίνη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αυξημένο ουρικό οξύ στον ορό

Το Nustendi αυξάνει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό πιθανώς λόγω της αναστολής του νεφρικού σωληναριακού μεταφορέα OAT2 από το μπεμπεδοϊκό οξύ (βλ. παράγραφο 4.5). Μια μέση αύξηση του ουρικού οξέος της τάξης των 0,6 mg/dL (35,7 μmol/L) σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές παρατηρήθηκε με το Nustendi την εβδομάδα 12. Οι αυξήσεις του ουρικού οξέος στον ορό εμφανίζονταν συνήθως εντός των πρώτων 4 εβδομάδων θεραπείας και οι τιμές επέστρεφαν στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Δεν υπήρχαν αναφορές ουρικής αρθρίτιδας με το Nustendi. Στις συγκεντρωτικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές του μπεμπεδοϊκού οξέος, ουρική αρθρίτιδα αναφέρθηκε στο 1,4 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μπεμπεδοϊκό οξύ και στο 0,4 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Και στις δύο ομάδες θεραπείας, οι ασθενείς που ανέφεραν ουρική αρθρίτιδα ήταν πιθανότερο να έχουν ιατρικό ιστορικό ουρικής αρθρίτιδας ή/και αρχικά επίπεδα ουρικού οξέος ανώτερα από το ULN (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις στην κρεατινίνη του ορού και στο άζωτο ουρίας αίματος

Το Nustendi αυξάνει την κρεατινίνη του ορού και το BUN. Μια μέση αύξηση της κρεατινίνης του ορού της τάξης των 0,02 mg/dL (1,8 μmol/L) και μια μέση αύξηση του BUN της τάξης των 2,7 mg/dL (1,0 mmol/L) σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές παρατηρήθηκαν με το Nustendi την εβδομάδα 12. Οι αυξήσεις στην κρεατινίνη του ορού και στο BUN εμφανίζονταν συνήθως εντός των πρώτων 4 εβδομάδων θεραπείας, παρέμεναν σταθερές και οι τιμές επέστρεφαν στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οι παρατηρούμενες αυξήσεις της κρεατινίνης του ορού μπορεί να σχετίζονται με την αναστολή της εξαρτώμενης από τον μεταφορέα OAT2 νεφρικής σωληναριακής έκκρισης της κρεατινίνης από το μπεμπεδοϊκό οξύ (βλ. παράγραφο 4.5), αντιπροσωπεύοντας μια αλληλεπίδραση φαρμάκου-ενδογενούς υποστρώματος, και δεν φαίνεται να υποδεικνύουν επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Η επίδραση αυτή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την ερμηνεία τυχόν μεταβολών στην εκτιμώμενη κάθαρση της κρεατινίνης σε ασθενείς που είναι σε αγωγή με Nustendi, ιδιαιτέρως σε ασθενείς που πάσχουν από ιατρικές παθήσεις ή που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που χρήζουν παρακολούθησης της εκτιμώμενης κάθαρσης της κρεατινίνης.

Αυξήσεις ηπατικών ενζύμων

Αυξήσεις $\geq 3 \times$ ULN των επιπέδων των τρανσαμινασών του ήπατος (AST ή/και ALT) αναφέρθηκαν στο 2,4 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Nustendi σε σύγκριση με μηδενικό ποσοστό στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε τέσσερις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές του μπεμπεδοϊκού οξέος, η επίπτωση των αυξήσεων ($\geq 3 \times$ ULN) των επιπέδων των τρανσαμινασών του ήπατος (AST ή/και ALT) ήταν 0,7 % για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπεμπεδοϊκό οξύ και 0,3 % για το εικονικό φάρμακο. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές συνδυασμού με ταυτόχρονη έναρξη εξετιμίμπης με μια στατίνη, η επίπτωση των διαδοχικών αυξήσεων ($\geq 3 \times$ ULN) των επιπέδων των τρανσαμινασών του ήπατος ήταν 1,3 % για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμπη χορηγούμενη με στατίνες και 0,4 % για τους ασθενείς που έλαβαν στατίνες ως μονοθεραπεία. Οι αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών με το μπεμπεδοϊκό οξύ ή την εξετιμίμπη δεν συνοδεύονταν από άλλες ενδείξεις ηπατικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Μειωμένη αιμοσφαιρίνη

Στις συγκεντρωτικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές του μπεμπεδοϊκού οξέος, μια μείωση της αιμοσφαιρίνης από την αρχική τιμή ≥ 20 g/L και $<$ κατώτατο φυσιολογικό όριο (LLN) παρατηρήθηκε στο 4,6 % των ασθενών στην ομάδα του μπεμπεδοϊκού οξέος σε σύγκριση με 1,9 % των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Μειώσεις της αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερες από 50 g/L και $<$ LLN αναφέρθηκαν σε παρόμοια ποσοστά στις ομάδες μπεμπεδοϊκού οξέος και εικονικού φαρμάκου (0,2 % έναντι 0,2 %, αντίστοιχα). Οι μειώσεις της αιμοσφαιρίνης εμφανίζονταν συνήθως εντός των πρώτων 4 εβδομάδων θεραπείας και οι τιμές επέστρεφαν στα αρχικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Από τους ασθενείς που είχαν φυσιολογικές αρχικές τιμές αιμοσφαιρίνης, το 1,4 % στην ομάδα μπεμπεδοϊκού οξέος και το 0,4 % στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου εμφάνισαν τιμές αιμοσφαιρίνης κατώτερες από το LLN ενόσω λάμβαναν θεραπεία. Αναιμία αναφέρθηκε στο 2,5 %

των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μπεμπεδοϊκό οξύ και στο 1,6 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9. Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά και να εφαρμόζονται υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται.

Μπεμπεδοϊκό οξύ

Σε κλινικές δοκιμές έχουν χορηγηθεί δόσεις έως και 240 mg/ημέρα (1,3 φορές η εγκεκριμένη συνιστώμενη δόση) χωρίς ενδείξεις δόσοπεριοριστικής τοξικότητας. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε μελέτες στα ζώα σε εκθέσεις έως και 14 φορές υψηλότερες από αυτές σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπεμπεδοϊκό οξύ σε δόση 180 mg άπαξ ημερησίως.

Εξετιμίμπη

Σε κλινικές μελέτες, η χορήγηση εξετιμίμπης σε δόση 50 mg/ημέρα σε 15 υγιείς συμμετέχοντες για έως και 14 ημέρες ή σε δόση 40 mg/ημέρα σε 18 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία για έως και 56 ημέρες δεν οδήγησε σε αύξηση του ποσοστού των ανεπιθύμητων ενεργειών. Στα ζώα δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα μετά από εφάπαξ από του στόματος δόσεις των 5.000 mg/kg εξετιμίμπης σε αρουραίους και ποντικούς και των 3.000 mg/kg σε σκύλους.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: <δεν έχει ακόμα οριστεί>, κωδικός ATC: <δεν έχει ακόμα οριστεί>

Μηχανισμός δράσης

Το Nustendi περιέχει μπεμπεδοϊκό οξύ και εξετιμίμπη, δύο ενώσεις που μειώνουν τα επίπεδα της LDL-C και έχουν συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης. Το Nustendi μειώνει την αυξημένη LDL-C μέσω διπλής αναστολής της σύνθεσης της χοληστερόλης στο ήπαρ και της απορρόφησης της χοληστερόλης στο έντερο.

Μπεμπεδοϊκό οξύ

Το μπεμπεδοϊκό οξύ είναι ένας αναστολέας της αδενοσινο-τριφωσφορικής κιτρικής λυάσης (ACL) που μειώνει την LDL-C μέσω αναστολής της σύνθεσης της χοληστερόλης στο ήπαρ. Η ACL είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται ανάντη της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλ-συνενζύμου A (HMG-CoA) στο μονοπάτι βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Το μπεμπεδοϊκό οξύ απαιτεί την ενεργοποίηση του συνενζύμου A (CoA) σε ETC1002-CoA από την ακυλ-CoA συνθετάση τύπου 1 πολύ μακριάς αλυσίδας (ACSVL1). Η ACSVL1 εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ και όχι στους σκελετικούς μύες. Η αναστολή της ACL από την ETC-1002-CoA οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση χοληστερόλης στο ήπαρ και μειώνει τα επίπεδα της LDL-C στο αίμα μέσω αυξορρυθμίσεως των υποδοχέων της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας. Επιπροσθέτως, η αναστολή της ACL από την ETC1002-CoA οδηγεί σε ταυτόχρονη καταστολή των βιοσύνθεσης των ηπατικών λιπαρών οξέων.

Εξετιμίμψη

Η εξετιμίμψη μειώνει τα επίπεδα της χοληστερόλης στο αίμα μέσω της αναστολής της απορρόφησης της χοληστερόλης από το λεπτό έντερο. Ο μοριακός στόχος της εξετιμίμψης έχει δειχθεί ότι είναι ο μεταφορέας στερολών που ονομάζεται Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ο οποίος συμμετέχει στην εντερική πρόσληψη χοληστερόλης και φυτοστερολών. Η εξετιμίμψη εντοπίζεται στην ψηκτροειδή παρυφή του λεπτού εντέρου και αναστέλλει την απορρόφηση της χοληστερόλης, με αποτέλεσμα τη μείωση της παροχής εντερικής χοληστερόλης στο ήπαρ.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η χορήγηση μπεμπεδοϊκού οξέος και εξετιμίμψης ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με άλλα τροποποιητικά λιπιδίων φαρμακευτικά προϊόντα μειώνει την LDL-C, τη χοληστερόλη με λιποπρωτεΐνη μη υψηλής πυκνότητας (μη-HDL-C), την απολιποπρωτεΐνη Β (apo B) και την ολική χοληστερόλη (TC) σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ή μεικτή δυσλιπιδαιμία.

Επειδή οι ασθενείς με διαβήτη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο, στις κλινικές δοκιμές του μπεμπεδοϊκού οξέος περιλαμβάνονταν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Στην υποομάδα των ασθενών με διαβήτη παρατηρήθηκαν χαμηλότερα επίπεδα HbA1c σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (0,2 % κατά μέσο όρο). Σε ασθενείς χωρίς διαβήτη, δεν παρατηρήθηκε καμιά διαφορά στην HbA1c μεταξύ του μπεμπεδοϊκού οξέος και του εικονικού φαρμάκου, ενώ δεν υπήρχαν διαφορές στα ποσοστά υπογλυκαιμίας.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Διεξήχθη μια δοκιμή με το μπεμπεδοϊκό οξύ σχετικά με το διάστημα QT. Σε δόση 240 mg (1,3 φορές η εγκεκριμένη συνιστώμενη δόση), το μπεμπεδοϊκό οξύ δεν παρέτεινε το διάστημα QT σε κανέναν κλινικά σημαντικό βαθμό.

Η επίδραση της εξετιμίμψης ή του σχήματος συνδυασμού Nustendi στο διάστημα QT δεν έχει αξιολογηθεί.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η εξετιμίμψη σε δόση 10 mg έχει δειχθεί ότι μειώνει τη συχνότητα των καρδιαγγειακών συμβάντων. Η επίδραση του μπεμπεδοϊκού οξέος στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει προσδιοριστεί.

Η αποτελεσματικότητα του Nustendi αξιολογήθηκε σε μια ανάλυση ευαισθησίας σε 301 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στη Μελέτη 1002-053. Από την ανάλυση αυτή αποκλείστηκαν όλα τα δεδομένα από 3 κέντρα (81 ασθενείς) λόγω συστηματικής απουσίας συμμόρφωσης των ασθενών και με τις τέσσερις θεραπείες. Η μελέτη ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή παράλληλων ομάδων με 4 σκέλη, διάρκειας 12 εβδομάδων σε ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και υπερχοληστερολαιμία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:2:2:1 και έλαβαν είτε Nustendi από του στόματος σε δόση 180 mg/10 mg ανά ημέρα (n=86), είτε μπεμπεδοϊκό οξύ σε δόση 180 mg ανά ημέρα (n=88), είτε εξετιμίμψη σε δόση 10 mg ανά ημέρα (n=86) είτε εικονικό φάρμακο άπαξ ημερησίως (n=41) ως συμπληρωματική αγωγή σε θεραπεία μέγιστης ανεκτής δόσης με στατίνη. Η θεραπεία μέγιστης ανεκτής δόσης με στατίνη μπορούσε να περιλαμβάνει σχήματα στατινών διαφορετικά από καθημερινή χορήγηση ή καθόλου στατίνη. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν ως προς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τον βαθμό εντατικότητας της θεραπείας με στατίνη κατά την αρχική αξιολόγηση. Οι ασθενείς σε αγωγή σιμβαστατίνης σε δόση 40 mg ανά ημέρα ή υψηλότερη αποκλείστηκαν από τη δοκιμή.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική αξιολόγηση εξισορροπήθηκαν μεταξύ των σκελών θεραπείας. Συνολικά, η μέση ηλικία κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν τα 64 έτη (εύρος: 30 έως 87 έτη), όπου 50 % ήταν ηλικίας \geq 65 ετών, 50 % ήταν γυναίκες, 81 % λευκής φυλής, 17 % μαύρης φυλής, 1 % ασιατικής φυλής και 1 % άλλο. Κατά την τυχαιοποίηση, το 61 % των ασθενών σε Nustendi, το 69 % των ασθενών σε μπεμπεδοϊκό οξύ, το 63 % των ασθενών σε εξετιμίμπη και το 66% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο λάμβανε θεραπεία με στατίνες. Το 36 % των ασθενών σε Nustendi, το 35 % των ασθενών σε μπεμπεδοϊκό οξύ, το 29 % των ασθενών σε εξετιμίμπη και το 41 % των ασθενών σε εικονικό φάρμακο λάμβανε υψηλής έντασης θεραπεία με στατίνες. Η μέση αρχική LDL-C ήταν 149,7 mg/dL (3,9 mmol/L). Οι περισσότεροι ασθενείς (94 %) ολοκλήρωσαν τη μελέτη.

Το Nustendi μείωσε σημαντικά την LDL-C από την αρχική αξιολόγηση έως την εβδομάδα 12 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-38,0 %, CI 95 %: -46,5 % έως -29,6 %, $p < 0,001$). Οι μέγιστες επιδράσεις μείωσης των επιπέδων της LDL-C παρατηρήθηκαν ήδη από την εβδομάδα 4, ενώ η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια της δοκιμής. Το Nustendi μείωσε επίσης σημαντικά τα επίπεδα της μη HDL-C, της apo B και της TC (βλ. πίνακα 2).

Πίνακας 2: Θεραπευτικές επιδράσεις του Nustendi σε λιπιδικές παραμέτρους σε ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και υπερλιπιδαιμία υπό σχήματα υποβάθρου με στατίνες (μέση % μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση έως την εβδομάδα 12)

	Nustendi 180 mg/10 mg n=86	Μπεμπεδοϊκό οξύ 180 mg n=88	Εξετιμίμπη 10 mg n=86	Εικονικό φάρμακο n=41
LDL-C, n	86	88	86	41
Μέση τιμή LS (SE)	-36,2 (2,6)	-17,2 (2,5)	-23,2 (2,2)	1,8 (3,5)
μη HDL-C, n	86	88	86	41
Μέση τιμή LS (SE)	-31,9 (2,2)	-14,1 (2,2)	-19,9 (2,1)	1,8 (3,3)
apo B, n	82	85	84	38
Μέση τιμή LS (SE)	-24,6 (2,4)	-11,8 (2,2)	-15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
TC, n	86	88	86	41
Μέση τιμή LS (SE)	-26,4 (1,9)	-12,1 (1,8)	-16,0 (1,6)	0,7 (2,5)

apo B = απολιποπρωτεΐνη B, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, HDL-C = χοληστερόλη με λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, LDL-C = χοληστερόλη με λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, LS = ελάχιστα τετράγωνα, TC = ολική χοληστερόλη. Στατίνη υποβάθρου: ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη, πιταβαστίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη.

Χορήγηση μπεμπεδοϊκού οξέος σε θεραπεία υποβάθρου με εξετιμίμπη

Η Μελέτη 1002-048 ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 12 εβδομάδων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του μπεμπεδοϊκού οξέος έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μείωση των επιπέδων της LDL-C όταν προστίθεται σε εξετιμίμπη σε ασθενείς με αυξημένες τιμές LDL-C που είχαν ιστορικό δυσανεξίας στις στατίνες και αδυνατούσαν να ανεχθούν κάτι παραπάνω από τη χαμηλότερη εγκεκριμένη δόση έναρξης μιας στατίνης. Στη δοκιμή συμπεριλήφθηκαν 269 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε

αναλογία 2:1 να λάβουν είτε μπεμπεδοϊκό οξύ (n=181) είτε εικονικό φάρμακο (n=88) ως συμπληρωματική αγωγή σε εξετιμίμπη σε δόση 10 mg ημερησίως για 12 εβδομάδες.

Συνολικά, η μέση ηλικία κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν τα 64 έτη (εύρος: 30 έως 86 έτη), όπου 55 % ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών, 61 % ήταν γυναίκες, 89 % λευκής φυλής, 8 % μαύρης φυλής, 2 % ασιατικής φυλής και 1 % άλλο. Η μέση αρχική LDL-C ήταν 127,6 mg/dL (3,3 mmol/L). Κατά την τυχαιοποίηση, το 33 % των ασθενών σε μπεμπεδοϊκό οξύ έναντι του 28 % των ασθενών σε εικονικό φάρμακο λάμβανε θεραπεία με στατίνες σε δόσεις μικρότερες από τις χαμηλότερες εγκεκριμένες ή ίσες με αυτές. Η χορήγηση του μπεμπεδοϊκού οξέος σε ασθενείς υπό θεραπεία υποβάθρου με εξετιμίμπη μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της LDL-C από την αρχική αξιολόγηση έως την εβδομάδα 12 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και την εξετιμίμπη ($p < 0,001$). Η χορήγηση του μπεμπεδοϊκού οξέος μαζί με θεραπεία υποβάθρου με εξετιμίμπη μείωσε επίσης σημαντικά τα επίπεδα της μη HDL-C, της apo B και της TC (βλ. πίνακα 3).

Πίνακας 3: Θεραπευτικές επιδράσεις του μπεμπεδοϊκού οξέος σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με δυσανεξία σε στατίνες υπό θεραπεία υποβάθρου με εξετιμίμπη (μέση ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση έως την εβδομάδα 12)

	Μελέτη 1002-048 (N=269)	
	Μπεμπεδοϊκό οξύ 180 mg + Εξετιμίμπη υποβάθρου 10 mg n=181	Εικονικό φάρμακο + Εξετιμίμπη υποβάθρου 10 mg n=88
LDL-C ^a , n	175	82
Μέση τιμή LS	-23,5	5,0
μη HDL-C ^a , n	175	82
Μέση τιμή LS	-18,4	5,2
apo B ^a , n	180	86
Μέση τιμή LS	-14,6	4,7
TC ^a , n	176	82
Μέση τιμή LS	-15,1	2,9

apo B = απολιποπρωτεΐνη B, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, HDL-C = χοληστερόλη με λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, LDL-C = χοληστερόλη με λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, LS = ελάχιστο τετράγωνο, TC = ολική χοληστερόλη. Στατίνη υποβάθρου: ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, πραβαστατίνη, λοβαστατίνη

α. Η ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση αναλύθηκε με χρήση ανάλυσης συνδιακύμανσης (ANCOVA), με τη θεραπεία και τα στρώματα τυχαιοποίησης ως συντελεστές και την αρχική λιπιδική παράμετρο ως συμμεταβλητή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Nustendi σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της αυξημένης χοληστερόλης (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Nustendi

Η βιοδιαθεσιμότητα των δισκίων Nustendi ήταν παρόμοια σε σχέση με αυτή των μεμονωμένων δισκίων, στην περίπτωση συγχορήγησης. Οι τιμές C_{max} για το μπεμπεδοϊκό οξύ και τον δραστικό μεταβολίτη του (ESP15228) ήταν παρόμοιες μεταξύ σκευασμάτων, αλλά οι τιμές C_{max} για την εξετιμίμη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμης ήταν χαμηλότερες κατά 13 % και 22 %, αντίστοιχα, για το Nustendi σε σχέση με αυτές των μεμονωμένων δισκίων, στην περίπτωση συγχορήγησης. Δεδομένου ενός παρόμοιου συνολικού βαθμού έκθεσης στην εξετιμίμη και στο γλυκουρονίδιο της εξετιμίμης (όπως μετράται μέσω του AUC), μια τιμή C_{max} χαμηλότερη κατά 22 % είναι απίθανο να είναι κλινικά σημαντική.

Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση δεν παρατηρήθηκε όταν η εξετιμίμη συγχορηγήθηκε με μπεμπεδοϊκό οξύ. Οι τιμές AUC και C_{max} για την ολική εξετιμίμη (εξετιμίμη και γλυκουρονιδική μορφή της) και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμης αυξήθηκαν περίπου 1,6 και 1,8 φορές, αντίστοιχα, όταν μια εφάπαξ δόση εξετιμίμης λήφθηκε με μπεμπεδοϊκό οξύ σε σταθερή κατάσταση. Αυτή η αύξηση οφείλεται πιθανώς στην αναστολή του μεταφορέα OATP1B1 από το μπεμπεδοϊκό οξύ, η οποία οδηγεί σε μειωμένη ηπατική πρόσληψη και επακόλουθη μειωμένη αποβολή της εξετιμίμης-γλυκουρονιδίου. Οι αυξήσεις των τιμών AUC και C_{max} για την εξετιμίμη ήταν μικρότερες από 20 %.

Μπεμπεδοϊκό οξύ

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι το μπεμπεδοϊκό οξύ απορροφάται με διάμεσο χρόνο έως τη μέγιστη συγκέντρωση της τάξης των 3,5 ωρών όταν χορηγείται υπό τη μορφή δισκίων Nustendi των 180 mg. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του μπεμπεδοϊκού οξέος παρουσιάζονται ως μέση τιμή [τυπική απόκλιση (SD)] εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά. Το μπεμπεδοϊκό οξύ μπορεί να θεωρηθεί προφάρμακο που ενεργοποιείται ενδοκυτταρίως μέσω της ACSVL1 σε ETC-1002-CoA. Οι τιμές C_{max} και AUC σε σταθερή κατάσταση μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ήταν 24,8 (6,9) $\mu\text{g}/\text{mL}$ και 348 (120) $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$, αντίστοιχα. Η φαρμακοκινητική του μπεμπεδοϊκού οξέος σε σταθερή κατάσταση ήταν γενικά γραμμική στο εύρος από 120 mg έως 220 mg. Δεν υπήρξαν χρονοεξαρτώμενες μεταβολές στη φαρμακοκινητική του μπεμπεδοϊκού οξέος μετά από επαναληπτική χορήγηση στη συνιστώμενη δόση και η σταθερή κατάσταση του μπεμπεδοϊκού οξέος επιτεύχθηκε μετά από 7 ημέρες. Η αναλογία συσσώρευσης του μπεμπεδοϊκού οξέος ήταν περίπου 2,3 φορές.

Εξετιμίμη

Μετά από χορήγηση από του στόματος, η εξετιμίμη απορροφάται γρήγορα και συζευγνύεται σε μεγάλο βαθμό με φαρμακολογικά δραστικό φαινολικό γλυκουρονίδιο (εξετιμίμη-γλυκουρονίδιο). Η μέση τιμή C_{max} επιτυγχάνεται εντός 1 έως 2 ωρών για την εξετιμίμη-γλυκουρονίδιο και 4 έως 12 ωρών για την εξετιμίμη. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της εξετιμίμης δεν μπορεί να προσδιοριστεί καθώς η ένωση είναι στην ουσία αδιάλυτη σε κατάλληλο για ένεση υδατικό μέσο. Η εξετιμίμη υφίσταται εκτεταμένη εντεροηπατική επανακυκλοφορία, συνεπώς στην καμπύλη της εξετιμίμης μπορούν να παρατηρηθούν πολλαπλές κορυφές.

Επίδραση της τροφής

Μετά τη χορήγηση του Nustendi μαζί με πλούσιο σε λιπαρά πρωινό υψηλής θερμιδικής αξίας σε υγιείς συμμετέχοντες, οι τιμές του AUC για το μπεμπεδοϊκό οξύ και την εξετιμίμη ήταν συγκρίσιμες με αυτές σε κατάσταση νηστείας. Σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας, η κατάσταση κορεσμού οδήγησε σε μειώσεις των τιμών C_{max} του μπεμπεδοϊκού οξέος και της εξετιμίμης κατά 30 % και 12 %, αντίστοιχα. Σε σχέση με την κατάσταση νηστείας, η κατάσταση κορεσμού οδήγησε σε μειώσεις των τιμών AUC και C_{max} του γλυκουρονιδίου της εξετιμίμης κατά 12 % και 42 %, αντίστοιχα. Αυτή η επίδραση της τροφής δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Κατανομή

Μπεμπεδοϊκό οξύ

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής (V/F) του μπεμπεδοϊκού οξέος ήταν 18 L. Η δέσμευση του μπεμπεδοϊκού οξέος, του γλυκουρονιδίου του και του δραστικού του μεταβολίτη ESP15228 από τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν 99,3 %, 98,8 % και 99,2 %, αντίστοιχα. Το μπεμπεδοϊκό οξύ δεν κατανέμεται μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Εξετιμίμψη

Η εξετιμίμψη και η εξετιμίμψη-γλυκουρονίδιο δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος κατά 99,7 % και κατά 88 % έως 92 %, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός

Μπεμπεδοϊκό οξύ

Από *in vitro* μελέτες μεταβολικών αλληλεπιδράσεων υποδεικνύεται ότι το μπεμπεδοϊκό οξύ, καθώς και ο δραστικός μεταβολίτης του και οι γλυκουρονιδικές μορφές του δεν μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 και ούτε τα αναστέλλουν ούτε τα επάγουν.

Η βασική οδός αποβολής του μπεμπεδοϊκού οξέος είναι μέσω του μεταβολισμού του σε ακυλ-γλυκουρονίδιο. Το μπεμπεδοϊκό οξύ μετατρέπεται επίσης αναστρέψιμα σε δραστικό μεταβολίτη (ESP15228) με βάση τη δραστηριότητα της αλδο-κετο αναγωγάσης που παρατηρείται *in vitro* σε ανθρώπινο ήπαρ. Η μέση αναλογία των τιμών AUC μεταβολίτη/μητρικού φαρμάκου στο πλάσμα για τον ESP15228 μετά από χορήγηση επαναληπτικών δόσεων ήταν 18 % και παρέμεινε σταθερή με την πάροδο του χρόνου. Τόσο το μπεμπεδοϊκό οξύ όσο και ο ESP15228 μετατρέπονται σε αδρανή προϊόντα σύζευξης με γλυκουρονίδια *in vitro* μέσω του UGT2B7. Το μπεμπεδοϊκό οξύ, ο ESP15228 και οι αντίστοιχες συζευγμένες μορφές τους ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα, με το μπεμπεδοϊκό οξύ να συνιστά το μεγαλύτερο μέρος (46 %) του AUC_{0-48h} και το γλυκουρονίδιο του να είναι το επόμενο επικρατέστερο (30 %). Ο ESP15228 και το γλυκουρονίδιο του αντιπροσώπευαν το 10 % και το 11 % του AUC_{0-48h} στο πλάσμα, αντίστοιχα.

Οι τιμές C_{max} και AUC σε σταθερή κατάσταση του ισοδύναμου δραστικού μεταβολίτη (ESP15228) του μπεμπεδοϊκού οξέος σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ήταν 3,0 (1,4) μg/mL και 54,1 (26,4) μg h/mL, αντίστοιχα. Με βάση τη συστηματική έκθεση και τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες, ο ESP15228 συνέβαλλε πιθανώς σε μικρό βαθμό στη συνολική κλινική δραστηριότητα του μπεμπεδοϊκού οξέος.

Εξετιμίμψη

Σε προκλινικές μελέτες, δείχθηκε ότι η εξετιμίμψη δεν επάγει τα ένζυμα μεταβολισμού φαρμάκων του κυτοχρώματος P450. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της εξετιμίμψης και φαρμάκων που είναι γνωστό ότι μεταβολίζονται από τα κυτοχρώματα P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 και 3A4 ή από την N-ακετυλοτρανσφεράση. Η εξετιμίμψη μεταβολίζεται κυρίως στο λεπτό έντερο και στο ήπαρ μέσω γλυκουρονιδικής σύζευξης (αντίδραση φάσης II) με επακόλουθη απέκκριση μέσω της χοληφόρου οδού. Σε όλα τα είδη που αξιολογήθηκαν παρατηρήθηκε ελάχιστος οξειδωτικός μεταβολισμός (αντίδραση φάσης I). Η εξετιμίμψη και η εξετιμίμψη-γλυκουρονίδιο είναι οι κύριες προερχόμενες από το φάρμακο ενώσεις που ανιχνεύονται στο πλάσμα και συνιστούν περίπου το 10 % έως 20 % και το 80 % έως 90 % του συνολικού φαρμάκου στο πλάσμα, αντίστοιχα. Τόσο η εξετιμίμψη όσο και η εξετιμίμψη-γλυκουρονίδιο αποβάλλονται βραδέως από το πλάσμα με ενδείξεις σημαντικής εντεροπατικής ανακυκλοφορίας.

Αποβολή

Μπεμπεδοϊκό οξύ

Η κάθαρση σε σταθερή κατάσταση (CL/F) του μπεμπεδοϊκού οξέος που προσδιορίστηκε από μια ανάλυση πληθυσμιακής ΦΚ σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ήταν 12,1 mL/min μετά από χορήγηση άπαξ ημερησίως. Η νεφρική κάθαρση του αμετάβλητου μπεμπεδοϊκού οξέος

αντιπροσωπεύει λιγότερο από 2 % της συνολικής κάθαρσης. Ο μέσος (SD) χρόνος ημίσειας ζωής: για το μπεμπεδοϊκό οξύ στον άνθρωπο ήταν 19 (10) ώρες σε σταθερή κατάσταση.

Μετά την εφάπαξ από του στόματος χορήγηση 240 mg μπεμπεδοϊκού οξέος (1,3 φορές η εγκεκριμένη συνιστώμενη δόση), το 62,1 % της συνολικής δόσης (μπεμπεδοϊκό οξύ και οι μεταβολίτες του) ανακτήθηκε στα ούρα, κυρίως ως το προϊόν σύζευξης του μπεμπεδοϊκού οξέος ακυλ γλυκουρονίδιο, ενώ το 25,4 % ανακτήθηκε στα κόπρανα. Λιγότερο από 5 % της χορηγηθείσας δόσης απεκκρίθηκε ως αμετάβλητο μπεμπεδοϊκό οξύ στα κόπρανα και στα ούρα μαζί.

Εξετιμίμηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση 14C-εξετιμίμησης (20 mg) σε ανθρώπους, η συνολική εξετιμίμηση (εξετιμίμηση και εξετιμίμηση-γλυκουρονίδιο) συνιστούσαν το 93 % περίπου της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα. Το 78 % και το 11 % περίπου της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα, σε μια περίοδο συλλογής 10 ημερών. Μετά από 48 ώρες, δεν υπήρχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα ραδιενέργειας στο πλάσμα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την εξετιμίμηση και την εξετιμίμηση-γλυκουρονίδιο ήταν περίπου 22 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Μπεμπεδοϊκό οξύ

Η φαρμακοκινητική του μπεμπεδοϊκού οξέος αξιολογήθηκε σε μια ανάλυση πληθυσμιακής ΦΚ που πραγματοποιήθηκε σε συγκεντρωτικά δεδομένα από όλες τις κλινικές δοκιμές (n=2.261) προκειμένου να αξιολογηθεί η νεφρική λειτουργία στην τιμή AUC του μπεμπεδοϊκού οξέος σε σταθερή κατάσταση, καθώς και σε μια φαρμακοκινητική μελέτη εφάπαξ δόσης σε ασθενείς με νεφρική λειτουργία διαφόρων βαθμών. Σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι μέσες εκθέσεις στο μπεμπεδοϊκό οξύ ήταν υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία κατά 1,4 φορές (PI 90 %: 1,3, 1,4) και κατά 1,9 φορές (PI 90 %: 1,7, 2,0), αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι πληροφορίες για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι περιορισμένες. Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης, η τιμή AUC του μπεμπεδοϊκού οξέος αυξήθηκε κατά 2,4 φορές σε ασθενείς (n=5) με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) σε σύγκριση με αυτούς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Στις κλινικές μελέτες του Nustendi δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ESRD που υποβάλλονται σε διύλιση (βλ. παράγραφο 4.4).

Εξετιμίμηση

Μετά από μια εφάπαξ δόση εξετιμίμησης των 10 mg σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο (n=8, μέση CrCl ≤ 30 mL/min/1,73 m²), η μέση τιμή του AUC για την ολική εξετιμίμηση αυξήθηκε κατά 1,5 φορές περίπου, σε σύγκριση με υγιείς συμμετέχοντες (n=9). Αυτό το αποτέλεσμα δεν θεωρείται κλινικά σημαντικό. Ένας επιπλέον ασθενής σε αυτήν τη μελέτη (μετά από μεταμόσχευση νεφρού που λάμβανε πολλά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένης κυκλοσπορίνης) εμφάνισε μεγαλύτερη έκθεση στην ολική εξετιμίμηση κατά 12 φορές.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Nustendi δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία εξαιτίας των άγνωστων επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμηση.

Μπεμπεδοϊκό οξύ

Η φαρμακοκινητική του μπεμπεδοϊκού οξέος και του μεταβολίτη του (ESP15228) μελετήθηκε σε ασθενείς σε φυσιολογική ηπατική λειτουργία ή με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A ή B κατά Child-Pugh) μετά από μια εφάπαξ δόση (n=8/ομάδα). Σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι μέσες τιμές C_{max} και AUC του μπεμπεδοϊκού οξέος ήταν μειωμένες κατά 11 % και 22 %, αντίστοιχα, σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και κατά 14 % και 16 %, αντίστοιχα, σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Αυτό δεν αναμένεται να

οδηγήσει σε χαμηλότερη αποτελεσματικότητα. Το μπεμπεδοϊκό οξύ δεν μελετήθηκε σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh).

Εξετιμίμηση

Μετά από μια εφάπαξ δόση εξετιμίμησης των 10 mg, η μέση τιμή του AUC για την ολική εξετιμίμηση αυξήθηκε κατά 1,7 φορές περίπου σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh), σε σύγκριση με υγιείς συμμετέχοντες. Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων 14 ημερών (10 mg ημερησίως) σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh), η μέση τιμή του AUC για την ολική εξετιμίμηση αυξήθηκε κατά 4 φορές περίπου την Ημέρα 1 και την Ημέρα 14 σε σύγκριση με υγιείς συμμετέχοντες.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Μπεμπεδοϊκό οξύ

Από τους 3.621 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπεμπεδοϊκό οξύ σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι 2.098 (58 %) ήταν ηλικίας > 65 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια ή στην αποτελεσματικότητα μεταξύ αυτών των ασθενών και νεότερων ασθενών.

Η φαρμακοκινητική του μπεμπεδοϊκού οξέος δεν επηρεάστηκε από την ηλικία, το φύλο ή τη φυλή. Το σωματικό βάρος ήταν μια στατιστικά σημαντική συμμεταβλητή. Το χαμηλότερο τεταρτημόριο του σωματικού βάρους (< 73 kg) σχετίστηκε με μεγαλύτερη έκθεση κατά 30 % περίπου. Η αύξηση της έκθεσης δεν ήταν κλινικά σημαντική και δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης με βάση το βάρος.

Εξετιμίμηση

Γηριατρική

Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων για την εξετιμίμηση με χορήγηση 10 mg άπαξ ημερησίως για 10 ημέρες, οι συγκεντρώσεις της ολικής εξετιμίμησης στο πλάσμα ήταν περίπου 2 φορές υψηλότερες σε υγιείς συμμετέχοντες μεγαλύτερης ηλικίας (≥ 65 έτη) σε σύγκριση με νεότερους συμμετέχοντες. Η μείωση της LDL-C και η εικόνα ασφάλειας ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ηλικιωμένων και των νέων συμμετεχόντων που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμηση.

Φύλο

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ολικής εξετιμίμησης είναι ελαφρώς υψηλότερες (περίπου 20 %) στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες. Η μείωση της LDL-C και η εικόνα ασφάλειας ήταν συγκρίσιμες μεταξύ ανδρών και γυναικών που έλαβαν θεραπεία με εξετιμίμηση.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Nustendi

Η συγχορήγηση μπεμπεδοϊκού οξέος με δόσεις εξετιμίμησης σε αρουραίους με συστηματικές ολικές εκθέσεις > 50 φορές από την κλινική έκθεση του ανθρώπου δεν μετέβαλλε την τοξικολογική εικόνα ούτε του μπεμπεδοϊκού οξέος ούτε της εξετιμίμησης. Το μπεμπεδοϊκό οξύ σε συνδυασμό με εξετιμίμηση δεν μετέβαλλε τις επιδράσεις στην εικόνα εμβρυϊκής ανάπτυξης του μπεμπεδοϊκού οξέος ή της εξετιμίμησης.

Μπεμπεδοϊκό οξύ

Στην τυπική σειρά μελετών γονοτοξικότητας δεν εντοπίστηκαν ενδεχόμενες μεταλλαξιγόνες ή τερατογόνες δράσεις του μπεμπεδοϊκού οξέος. Σε διά βίου διάρκειας μελέτες καρκινογένεσης σε τρωκτικά, το μπεμπεδοϊκό οξύ αύξησε την επίπτωση ηπατοκυτταρικών όγκων και θυλακιοδών όγκων του θυρεοειδούς αδένου στους αρσενικούς αρουραίους και των ηπατοκυτταρικών όγκων στους αρσενικούς ποντικούς. Επειδή αυτοί είναι συχνοί όγκοι που παρατηρούνται σε διά βίου βιοαναλύσεις τρωκτικών και επειδή ο μηχανισμός της ογκογένεσης είναι δευτεροπαθής μιας ειδικής για τα

τροπικά ενεργοποίησης του υποδοχέα PPAR άλφα, οι όγκοι αυτοί δεν θεωρείται ότι μεταφράζονται σε κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Αυξημένο βάρος του ήπατος και ηπατοκυτταρική υπερτροφία παρατηρήθηκαν μόνο σε αρουραίους σε δόση ≥ 30 mg/kg/ημέρα ή σε 4 φορές την έκθεση του ανθρώπου σε δόση 180 mg και αναστράφηκαν εν μέρει μετά από ανάρρωση 1 μηνός. Αναστρέψιμες, μη δυσμενείς μεταβολές σε εργαστηριακές παραμέτρους, ενδεικτικές αυτών των επιδράσεων στο ήπαρ, μειώσεις στα ερυθρά αιμοσφαίρια και σε παραμέτρους της πήξης, καθώς και αυξήσεις στο άζωτο ουρίας και στην κρεατινίνη παρατηρήθηκαν και στα δύο είδη σε ανεκτές δόσεις. Η τιμή NOAEL για την ανεπιθύμητη απάντηση στις χρόνιες μελέτες ήταν 10 mg/kg/ημέρα και 60 mg/kg/ημέρα και σχετίζονταν με εκθέσεις χαμηλότερες από την έκθεση του ανθρώπου σε δόση 180 mg και 15 φορές αυτήν, σε αρουραίους και πιθήκους, αντίστοιχα.

Το μπεμπεδοϊκό οξύ δεν ήταν τερατογόνο ή τοξικό για έμβρυα οποιασδήποτε ηλικίας κύησης σε εγκυμονούντα κουνέλια σε δόσεις έως και 80 mg/kg/ημέρα ή 12 φορές τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου σε δόση 180 mg. Οι εγκυμονούντες αρουραίοι που έλαβαν μπεμπεδοϊκό οξύ σε δόσεις 10, 30, και 60 mg/kg/ημέρα κατά τη διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης είχαν μειωμένους αριθμούς βιώσιμων εμβρύων και μειωμένο σωματικό βάρος εμβρύων σε δόσεις ≥ 30 mg/kg/ημέρα ή 4 φορές τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου σε δόση 180 mg. Μια αυξημένη επίπτωση σκελετικών ευρημάτων στα έμβρυα (λυγισμένη ωμοπλάτη και πλευρές) παρατηρήθηκε σε όλες τις δόσεις, σε εκθέσεις χαμηλότερες από τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου σε δόση 180 m. Σε μια προ- και μεταγεννητική αναπτυξιακή μελέτη, οι εγκυμονούντες αρουραίοι στους οποίους χορηγήθηκε μπεμπεδοϊκό οξύ σε δόσεις 5, 10, 20 και 30 mg/kg/ημέρα σε όλη τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη μητέρα σε δόσεις ≥ 20 mg/kg/ημέρα και μειώσεις στους αριθμούς των ζώντων νεογνών και στην επιβίωση των νεογνών, στην ανάπτυξη, τη μάθηση και τη μνήμη των νεογνών σε δόσεις ≥ 10 mg/kg/ημέρα, με μητρικές εκθέσεις της τάξης των 10 mg/kg/ημέρα, χαμηλότερες από την έκθεση του ανθρώπου σε δόση 180 mg.

Η χορήγηση μπεμπεδοϊκού οξέος σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους πριν από το ζευγάρισμα και έως την ημέρα 7 της κύησης στους θηλυκούς αρουραίους οδήγησε σε μεταβολές της κυκλικής εμφάνισης του οίστρου, μειωμένους αριθμούς ωχρών σωματίων και εμφυτευμένων εμβρύων σε δόση ≥ 30 mg/kg/ημέρα χωρίς επιδράσεις στη γονιμότητα του άρρενος ή του θήλεος ή σε παραμέτρους του σπέρματος σε δόση 60 mg/kg/ημέρα (4 και 9 φορές τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου σε δόση 180 mg, αντίστοιχα).

Εξετιμίμηση

Οι μελέτες σε ζώα σχετικά με τη χρόνια τοξικότητα της εξετιμίμης δεν προσδιόρισαν όργανα-στόχους για τοξικές επιδράσεις. Σε σκύλους που έλαβαν εξετιμίμηση για τέσσερις εβδομάδες ($\geq 0,03$ mg/kg/ημέρα), η συγκέντρωση της χοληστερόλης στην χολή της χοληδόχου κύστης αυξήθηκε κατά έναν συντελεστή από 2,5 έως 3,5. Ωστόσο, σε μια μελέτη διάρκειας ενός έτους σε σκύλους στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις έως και 300 mg/kg/ημέρα, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση χολολιθίασης ή άλλων επιδράσεων στο ήπαρ και στα χοληφόρα. Η σημασία των δεδομένων αυτών για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Ένας κίνδυνος δημιουργίας λίθων που σχετίζεται τη θεραπευτική χρήση της εξετιμίμης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Σε μελέτες συγχορήγησης με εξετιμίμηση και στατίνες, οι τοξικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν ουσιαστικά αυτές που σχετίζονται κατά κανόνα με τις στατίνες. Κάποιες από τις τοξικές επιδράσεις ήταν πιο εκσεσημασμένες από αυτές που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με στατίνες ως μονοθεραπείας. Αυτό αποδίδεται στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις στη θεραπεία συγχορήγησης. Μυοπάθειες εκδηλώθηκαν σε αρουραίους μόνο μετά από έκθεση σε δόσεις που ήταν αρκετές φορές υψηλότερες από τη θεραπευτική δόση στον άνθρωπο (περίπου 20 φορές το επίπεδο του AUC για τις στατίνες και 500 έως 2.000 φορές το επίπεδο του AUC για τους δραστικούς μεταβολίτες).

Σε μια σειρά *in vivo* και *in vitro* αναλύσεων, η εξετιμίμηση χορηγούμενη ως μονοθεραπεία ή συγχορηγούμενη με στατίνες δεν επέδειξε ενδεχόμενη γονοτοξική δράση. Οι μελέτες μακροπρόθεσμης καρκινογόνου δράσης για την εξετιμίμηση ήταν αρνητικές.

Η εξετιμίμπη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους, ούτε βρέθηκε να είναι τερατογόνος σε αρουραίους ή σε κουνέλια, ούτε επηρέασε την προγεννητική ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Η εξετιμίμπη διήλθε τον πλακουντιακό φραγμό σε εγκυμονούντες αρουραίους και κουνέλια που έλαβαν πολλαπλές δόσεις των 1.000 mg/kg/ημέρα. Η συγχορήγηση εξετιμίμπης και στατινών δεν ήταν τερατογόνος σε αρουραίους. Σε εγκυμονούντα κουνέλια παρατηρήθηκε μικρός αριθμός σκελετικών παραμορφώσεων (συνένωση θωρακικών και ουραίων σπονδύλων, μειωμένος αριθμός ουραίων σπονδύλων). Η συγχορήγηση εξετιμίμπης και λοβαστατίνης οδήγησε σε επιδράσεις που ήταν θανατηφόρες για το έμβρυο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο (τύπου A)
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)
Μαγνήσιο στεατικό(E470b)
Διοξειδίο του πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο (E551)

Νάτριο λαουρυλοθεικό (E487)
Ποβιδόνη (K30) (E1201)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Μερικώς υδρολυμένη πολυ(βινυλική αλκοόλη) (E1203)
Τάλκης (E553b)
Τιτανίου διοξειδίο (E171)
Λάκα αργιλίου ινδικοκαρμινίου (E132)
Μονοκαπρυλοκαπρική γλυκερόλη
Νάτριο Λαουρυλοθεικό (E487)
Λάκα αργιλίου με ανοικτή μπλε χρωστική FCF (E133)

6.2. Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3. Διάρκεια ζωής

27 μήνες

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξη του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψέλης (blister) πολυβινυλοχλωριδίου (PVC)/PCTFE/αλουμινίου.
Συσκευασίες των 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ή 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.
Διάτρητες κυψέλες (blister) πολυβινυλοχλωριδίου (PVC)/PCTFE/αλουμινίου.
Συσκευασίες των 10 x 1, 50 x 1 ή 100 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1424

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27/03/2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Γερμανία

Piramal Healthcare UK Limited
Whalton Road
Northumberland
Morpeth
NE61 3YA
Ηνωμένο Βασίλειο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή διαδικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θα υποβάλει την πρώτη PSUR για το εν λόγω προϊόν εντός 6 μηνών από την πρώτη έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που

παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nustendi 180 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
μπεμπεδοϊκό οξύ/εζετιμίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 180 mg μπεμπεδοϊκού οξέος και 10 mg εζετιμίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Το προϊόν περιέχει λακτόζη. Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
10 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
50 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
100 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1424/001 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/20/1424/007 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/20/1424/002 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/20/1424/003 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/20/1424/008 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/20/1424/004 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/20/1424/005 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/20/1424/006 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/20/1424/009 10 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
EU/1/20/1424/010 50 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
EU/1/20/1424/011 100 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Nustendi 180 mg/10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nustendi 180 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
μπεμπεδοϊκό οξύ/εζετιμίμη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Daiichi Sankyo Europe GmbH

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Nustendi 180 mg/10 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μπεμπεδοϊκό οξύ/εζετιμίμη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Nustendi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Nustendi
3. Πώς να πάρετε το Nustendi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Nustendi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Nustendi και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Nustendi και πώς δρα

Το Nustendi είναι ένα φάρμακο που μειώνει τα επίπεδα της «κακής» χοληστερόλης (ονομάζεται επίσης «χοληστερόλη LDL»), η οποία είναι μια μορφή λίπους που υπάρχει στο αίμα.

Το Nustendi περιέχει δύο δραστικές ουσίες, οι οποίες μειώνουν τη χοληστερόλη σας με δύο τρόπους:

- μπεμπεδοϊκό οξύ που μειώνει την παραγωγή χοληστερόλης στο ήπαρ και αυξάνει την απομάκρυνση της χοληστερόλης LDL από το αίμα,
- εζετιμίμη που δρα στο έντερο σας και μειώνει την ποσότητα της χοληστερόλης που απορροφάται από τις τροφές.

Ποια είναι η χρήση του Nustendi

Το Nustendi χορηγείται σε ενήλικες με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία ή μεικτή δυσλιπιδαιμία, οι οποίες είναι παθήσεις που προκαλούν υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα. Χορηγείται σε συνδυασμό με δίαιτα που μειώνει τα επίπεδα της χοληστερόλης.

Το Nustendi χορηγείται:

- σε περίπτωση που χρησιμοποιείτε μια στατίνη (όπως σιμβαστατίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται συχνά για την αντιμετώπιση της υψηλής χοληστερόλης) μαζί με εζετιμίμη, αλλά δεν έχουν μειωθεί αποτελεσματικά τα επίπεδα της χοληστερόλης LDL,

- σε περίπτωση που χρησιμοποιείτε εξετιμίμπη, αλλά δεν έχουν μειωθεί αποτελεσματικά τα επίπεδα της χοληστερόλης LDL,
- για να αντικαταστήσετε το μπεμπεδοϊκό οξύ και την εξετιμίμπη σε περίπτωση που χρησιμοποιείτε αυτά τα φάρμακα ως ξεχωριστά δισκία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Nustendi

Μην πάρετε το Nustendi:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο μπεμπεδοϊκό οξύ, στην εξετιμίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- σε περίπτωση που είστε έγκυος,
- σε περίπτωση που θηλάζετε,
- σε περίπτωση που παίρνετε περισσότερα από 40 mg σιμβαστατίνης την ημέρα (ένα άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση της χοληστερόλης),
- μαζί με μια στατίνη, σε περίπτωση που την τρέχουσα περίοδο έχετε προβλήματα στο ήπαρ.
- Το Nustendi περιέχει εξετιμίμπη. Όταν το Nustendi χορηγείται μαζί με μια στατίνη, θα πρέπει να διαβάσετε επίσης τις πληροφορίες που αφορούν την εξετιμίμπη στο φύλλο οδηγιών χρήσης αυτής της συγκεκριμένης στατίνης.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Nustendi:

- σε περίπτωση που έχετε ουρική αρθρίτιδα,
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρά προβλήματα στους νεφρούς,
- σε περίπτωση που έχετε μέτρια ή σοβαρά προβλήματα στο ήπαρ. Το Nustendi δεν συνιστάται σε αυτή την περίπτωση.

Πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το Nustendi μαζί με μια στατίνη, ο γιατρός σας θα πρέπει να σας κάνει μια αιματολογική εξέταση. Αυτό γίνεται για να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας.

Παιδιά και έφηβοι

Μην χορηγείτε το Nustendi σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η χρήση του Nustendi δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Nustendi

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο φάρμακο (ή φάρμακα) με οποιαδήποτε από τις παρακάτω δραστικές ουσίες:

- ατορβαστατίνη, φλουβαστατίνη, πιταβαστίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης και είναι γνωστά ως στατίνες). Ο κίνδυνος μυοπάθειας ενδέχεται να αυξηθεί εάν παίρνετε μαζί μια στατίνη και το Nustendi. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας για οποιοδήποτε ανεξήγητο σύμπτωμα πόνου στους μύες, ευαισθησίας ή αδυναμίας.
- βοσεντάνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μιας πάθησης που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση).
- φιμασαρτάνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής ανεπάρκειας).
- ασουναπρεβίρη, γκλεκαπρεβίρη, γραζοπρεβίρη, βοξилаπρεβίρη (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C).
- φαινοφιβράτη (χρησιμοποιείται επίσης για τη μείωση της χοληστερόλης). Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τις επιδράσεις της χρήσης του Nustendi με τα φάρμακα που μειώνουν τη χοληστερόλη και ονομάζονται φιβράτες.

- κυκλοσπορίνη (χρησιμοποιείται συχνά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση οργάνων).
- χολεστυραμίνη (χρησιμοποιείται επίσης για τη μείωση της χοληστερόλης), διότι επηρεάζει τον τρόπο με τον οποίο δρα η εξετιμίμη.
- φάρμακα για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων στο αίμα, όπως η βαρφαρίνη, καθώς και η ασενοκουμαρόλη, η φλουινδιόνη και η φαινπροκουμόνη.

Κύηση και θηλασμός

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος, προσπαθείτε να μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, καθώς υπάρχει πιθανότητα να βλάψει το αγέννητο μωρό. Εάν μείνετε έγκυος ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας και σταματήστε να παίρνετε το Nustendi.

- **Κύηση**

Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία, θα πρέπει να βεβαιωθείτε ότι δεν είστε έγκυος και ότι χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης, σύμφωνα με τη συμβουλή του γιατρού σας. Εάν χρησιμοποιείτε αντισυλληπτικά χάπια και υποφέρετε από κάποιο επεισόδιο διάρροιας ή εμέτους που διαρκεί περισσότερες από 2 ημέρες, πρέπει να χρησιμοποιήσετε μια εναλλακτική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ., προφυλακτικό, διάφραγμα) για 7 ημέρες μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Εάν, αφού έχετε ξεκινήσει τη θεραπεία με το Nustendi, αποφασίσετε ότι θέλετε να μείνετε έγκυος, ενημερώστε τον γιατρό σας, καθώς η θεραπεία σας θα χρειαστεί να αλλάξει.

- **Θηλασμός**

Μην πάρετε το Nustendi εάν θηλάζετε, διότι δεν είναι γνωστό εάν το Nustendi περνάει στο γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Nustendi έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Ωστόσο, κάποια άτομα μπορεί να ζαλιστούν μετά τη λήψη του Nustendi. Αποφύγετε να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανήματα εάν πιστεύετε ότι έχει μειωθεί η ικανότητά σας να αντιδράτε.

Το Nustendi περιέχει λακτόζη και νάτριο

Αν ο γιατρός σας σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Nustendi

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο μία φορά την ημέρα.

Εάν παίρνετε χολεστυραμίνη, να παίρνετε το Nustendi είτε τουλάχιστον 2 ώρες πριν είτε τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη λήψη της χολεστυραμίνης.

Πρέπει να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με τροφή ή μεταξύ των γευμάτων.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Nustendi από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Nustendi

Εάν παρατηρήσετε ότι ξεχάσατε:

- μια δόση αργά μέσα στην ημέρα, πάρτε τη δόση που χάσατε και πάρτε την επόμενη δόση την κανονική σας ώρα την επόμενη ημέρα.
- τη δόση της προηγούμενης ημέρας, πάρτε το δισκίο σας την κανονική ώρα και μην αναπληρώσετε την ξεχασμένη δόση.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Nustendi

Μην σταματάτε να παίρνετε το Nustendi χωρίς την άδεια του γιατρού σας, καθώς η χοληστερόλη σας μπορεί να αυξηθεί και πάλι.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (οι συχνότητες δεν είναι γνωστές):

- μυϊκό πόνο ή αδυναμία
- δέρμα και μάτια με κιτρινωπό χρώμα, κοιλιακό πόνο, σκουρόχρωμα ούρα, πρησμένους αστραγάλους, μειωμένη όρεξη και αίσθημα κόπωσης, καθώς αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία προβλημάτων στο ήπαρ
- αλλεργικές αντιδράσεις, όπως εξάνθημα και κνίδωση, ερυθρό εξάνθημα με έπαρση του δέρματος, μερικές φορές με βλάβες σε σχήμα στόχου (πολύμορφο ερύθημα)
- πέτρες στη χολή ή φλεγμονή της χοληδόχου κύστης (που μπορεί να προκαλέσει κοιλιακό πόνο, ναυτία, έμετο), φλεγμονή του παγκρέατος συχνά με σοβαρό κοιλιακό πόνο
- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα, που μπορεί να προκαλέσει μωλωπισμούς/αιμορραγία (θρομβοπενία)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρουσιαστούν με τις παρακάτω συχνότητες είναι:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- μειωμένη αιμοσφαιρίνη (μια πρωτεΐνη στα ερυθρά αιμοσφαίρια που μεταφέρει οξυγόνο)
- αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, ουρική αρθρίτιδα
- μειωμένη όρεξη
- ζάλη, πονοκέφαλος
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- βήχας
- δυσκοιλιότητα, διάρροια, κοιλιακός πόνος
- ναυτία
- ξηροστομία
- τυμπανισμός και αέρια στην κοιλιά, φλεγμονή της επένδυσης του στομάχου (γαστρίτιδα)
- αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων που υποδεικνύουν ανωμαλίες του ήπατος

- μυϊκοί σπασμοί, μυϊκός πόνος, πόνος στους ώμους, τα πόδια ή τα χέρια, πόνος στη ράχη, αιματολογικές εξετάσεις που δείχνουν αυξημένη κρεατινική κινάση (μια εργαστηριακή εξέταση για τη βλάβη στους μύες), μυϊκή αδυναμία, πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- αυξημένες τιμές κρεατινίνης και αζώτου ουρίας αίματος (εργαστηριακές εξετάσεις για τη νεφρική λειτουργία)
- ασυνήθιστη κόπωση ή αδυναμία

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- έξαψη
- πόνος στο επάνω μέρος του στομάχου, καούρες, δυσπεψία
- κνησμός
- πρήξιμο των ποδιών ή των χεριών
- πόνος στον αυχένα, πόνος στον θώρακα, πόνος
- μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (ένα μέτρο του πόσο καλά λειτουργούν οι νεφροί σας)

Μη γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- αίσθημα μυρμηγκιάσματος
- κατάθλιψη
- δύσπνοια

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Nustendi

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία κυψέλης (blister) και στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες θερμοκρασίας για φύλαξη. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Nustendi

- Οι δραστικές ουσίες είναι το μπεμπεδοϊκό οξύ και η εζετιμίμη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 180 mg μπεμπεδοϊκού οξέος και 10 mg εζετιμίμης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - λακτόζη μονοϋδρική (βλ. τέλος της παραγράφου 2 στην ενότητα «Το Nustendi περιέχει λακτόζη και νάτριο»)

- μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
- άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (τύπου Α) (βλ. τέλος της παραγράφου 2 στην ενότητα «Το Nustendi περιέχει λακτόζη και νάτριο»)
- υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)
- μαγνήσιο στεατικό (E470b)
- διοξείδιο του πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο (E551)
- νάτριο λαουρυλοθειικό (E487) (βλ. τέλος της παραγράφου 2 στην ενότητα «Το Nustendi περιέχει λακτόζη και νάτριο»)
- ποβιδόνη (K30) (E1201)
- μερικώς υδρολυμένη πολυ(βινυλική αλκοόλη) (E1203), τάλκης (E553b), τιτανίου διοξείδιο (E171), λάκα αργιλίου ινδικοκαρμινίου (E132), μονοκαπρυλοκαπρική γλυκερόλη, λάκα αργιλίου με ανοικτή μπλε χρωστική FCF (E133)

Εμφάνιση του Nustendi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι μπλε χρώματος, ωοειδούς σχήματος, με χαραγμένη την ένδειξη «818» στη μία πλευρά και «ESP» στην άλλη πλευρά. Διαστάσεις δισκίου: 15 mm × 7 mm × 5 mm.

Το Nustendi σε συσκευασίες κυψέλης (blisters) πλαστικού/αλουμινίου σε κουτιά των 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ή 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή κυψέλες μονής δόσης σε συσκευασίες των 10 x 1, 50 x 1 ή 100 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Γερμανία

Παρασκευαστής

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Γερμανία

Piramal Healthcare UK Limited
Whalton Road
Northumberland
Morpeth
NE61 3YA
Ηνωμένο Βασίλειο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +45 (0) 33 68 19 99

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Sími: +45 (0) 33 68 19 99

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +47 (0) 21 09 38 29

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Puh/Tel: +358 (0) 9 3540 7081

Sverige

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tel: +46 (0) 40 699 2524

United Kingdom

Daiichi Sankyo UK Ltd
Tel: +44 (0) 800 028 5122

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.