

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**



ανεπιθύμητων ενεργειών.

Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς

## **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.

Έκδοχο(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 την ένδειξη «ESP» στην άλλη πλευρά.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Nustendi ενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (ετερόζυγη οικογενή και μη οικογενή) ή με μικτή δυσλιπιδαιμία, επικουρικά στη διατροφή:

- 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 θεραπεία 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 λαμβανόμενο 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 αγωγή 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 βαριάς μορφής 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 βαριάς μορφής νεφρική δυσλειτουργία (ορίζεται ως εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) είναι περιορισμένα, ενώ δεν έχουν μελετηθεί ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονται σε κάθαρση και λαμβάνουν μπεμπεδοϊκό οξύ. Κατά τη χορήγηση του Nustendi στους ασθενείς αυτούς μπορεί να δικαιολογείται επιπρόσθετη παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Η θεραπεία με Nustendi δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια (κατηγορία B κατά Child-Pugh) ή βαριάς μορφής (κατηγορία C κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία λόγω 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 στόματος με ή χωρίς τροφή. Το δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο.

### **4.3. Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες 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 αγωγής με στατίνη.

#### 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 σπάνιες περιπτώσεις μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης. Οι περισσότεροι ασθενείς που εκδήλωσαν ραβδομυόλυση λάμβαναν μια στατίνη ταυτόχρονα με την εξετιμίμπη.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Nustendi ως συμπληρωματική αγωγή 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 τους ζητείται να αναφέρουν αμέσως οποιοδήποτε ανεξήγητο σύμπτωμα μυϊκού πόνου, ευαισθησίας ή αδυναμίας. Σε περίπτωση εκδήλωσης τέτοιων συμπτωμάτων ενόσω ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία με Nustendi και στατίνη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο είτε χαμηλότερης μέγιστης δόσης της ίδιας στατίνης ή μιας εναλλακτικής στατίνης είτε διακοπής του Nustendi και έναρξης μιας εναλλακτικής υπολιπιδαιμικής αγωγής, υπό στενή παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων και τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν η μυοπάθεια επιβεβαιωθεί από την παρουσία επιπέδου κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK)  $> 10\times$  το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN), το Nustendi και οποιαδήποτε στατίνη λαμβάνει ταυτόχρονα ο ασθενής θα πρέπει να διακόπτονται αμέσως.

Μυοσίτιδα με επίπεδο CPK  $> 10\times$  ULN έχει αναφερθεί σπάνια με το μπεμπεδοϊκό οξύ και βασική αγωγή 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 το επίπεδο του ουρικού οξέος στον ορό λόγω της αναστολής του μεταφορέα OAT2 των νεφρικών σωληναρίων 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 (βλ. 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, έχουν αναφερθεί με το μπεμπεδοϊκό οξύ αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST)  $> 3\times$  ULN. Οι αυξήσεις αυτές ήταν ασυμπτωματικές και δεν σχετίζονταν με αυξήσεις της χολερυθρίνης  $\geq 2\times$  ULN ή με χολόσταση, ενώ οι τιμές επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα με τη συνέχιση της θεραπείας ή μετά τη διακοπή της αγωγής. Σε ελεγχόμενες δοκιμές συγχορήγησης σε ασθενείς που λάμβαναν εξετιμίμπη μαζί με στατίνη, παρατηρήθηκαν διαδοχικές αυξήσεις των τρανσαμινασών ( $\geq 3\times$  ULN). Κατά την έναρξη της αγωγής θα πρέπει να πραγματοποιούνται εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας. Η θεραπεία με Nustendi θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμμένουσας αύξησης των τρανσαμινασών  $> 3\times$  ULN (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Η εμπειρία με το μπεμπεδοϊκό οξύ σε ασθενείς με βαριάς μορφής νεφρική δυσλειτουργία (ορίζεται ως eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) είναι περιορισμένη, ενώ δεν έχουν μελετηθεί ασθενείς με ESRD που υποβάλλονται σε κάθαρση και λαμβάνουν μπεμπεδοϊκό οξύ (βλ. παράγραφο 5.2). Κατά τη χορήγηση του Nustendi στους ασθενείς αυτούς μπορεί να δικαιολογείται επιπρόσθετη παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες.

## Ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω των άγνωστων επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμπη σε ασθενείς με μέτρια έως βαριάς μορφής 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 εξετιμίμπης όταν χορηγείται μαζί με φιβράτες δεν έχουν τεκμηριωθεί. Εάν πιθανολογείται χολολιθίαση σε ασθενή που λαμβάνει Nustendi και φαινοφιβράτη, τότε ενδείκνυνται παρακλινικές εξετάσεις της χοληδόχου κύστης, ενώ η αγωγή αυτή θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

## Κυκλοσπορίνη

Χρειάζεται προσοχή κατά την έναρξη του Nustendi ενώ λαμβάνεται ήδη κυκλοσπορίνη. Οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται στους ασθενείς που λαμβάνουν Nustendi και κυκλοσπορίνη (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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Θα πρέπει να συνιστάται στις ασθενείς να διακόπτουν τη λήψη του Nustendi προτού διακόψουν τα μέτρα αντισύλληψης, σε περίπτωση που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες.

## Έκδοχα

Το Nustendi περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 180 mg/10 mg (ημερήσια δόση), είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με το Nustendi. Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που έχουν αναγνωρισθεί σε μελέτες με μπεμπεδοϊκό οξύ ή εξετιμίμπη προσδιορίζουν τις αλληλεπιδράσεις που μπορεί να εκδηλωθούν με το Nustendi.

## Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στα επιμέρους συστατικά του Nustendi

### Φιβράτες

Η ταυτόχρονη χορήγηση φαινοφιβράτης ή γεμφιβροζίλης αύξησε μετρίως τις συγκεντρώσεις της ολικής εξετιμίμπης (περίπου 1,5 και 1,7 φορές, αντίστοιχα). Η φαινοφιβράτη μπορεί ενδεχομένως να αυξήσει την απέκκριση της χοληστερόλης στη χολή, οδηγώντας σε χολολιθίαση. Σε μια προκλινική μελέτη σε σκύλους, η εξετιμίμπη αύξησε τη χοληστερόλη στη χολή της χοληδόχου κύστης (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος λιθογένεσης που σχετίζεται με τη θεραπευτική χρήση του Nustendi δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Εάν πιθανολογείται χολολιθίαση σε ασθενή που λαμβάνει Nustendi και φαινοφιβράτη, τότε ενδείκνυνται εξετάσεις της χοληδόχου κύστης και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής υπολιπιδαιμικής αγωγής (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Κυκλοσπορίνη*

Σε μια μελέτη οκτώ ασθενών που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και είχαν κάθαρση κρεατινίνης > 50 ml/min υπό αγωγή με σταθερή δόση κυκλοσπορίνης, μια εφάπαξ δόση εξετιμίμπης των 10 mg οδήγησε σε αύξηση κατά 3,4 φορές (εύρος 2,3 έως 7,9 φορές) στη μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) για την ολική εξετιμίμπη σε σύγκριση με έναν υγιή πληθυσμό μαρτύρων που έλαβε εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία σε μια άλλη μελέτη (n = 17). Σε μια διαφορετική μελέτη, ένας ασθενής που είχε υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, είχε βαριάς μορφής νεφρική δυσλειτουργία και λάμβανε κυκλοσπορίνη και πολλαπλά άλλα φαρμακευτικά προϊόντα σημείωσε 12 φορές μεγαλύτερη έκθεση στην ολική εξετιμίμπη σε σύγκριση με μάρτυρες που λάμβαναν εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία κατά το ίδιο χρονικό διάστημα. Σε μια μελέτη διασταυρούμενης μετάβασης δύο περιόδων στην οποία συμμετείχαν δώδεκα υγιή άτομα, 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 της 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 πραγματοποιηθεί 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 ενώ ήδη λαμβάνεται κυκλοσπορίνη. Οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται στους ασθενείς που λαμβάνουν Nustendi και κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Χολεστυραμίνη*

Η ταυτόχρονη χορήγηση χολεστυραμίνης μείωσε τη μέση AUC της ολικής εξετιμίμπης (εξετιμίμπη συν γλυκουρονίδιο εξετιμίμπης) περίπου κατά 55%. Η σταδιακή μείωση της χοληστερόλης των λιποπρωτεϊνών 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 φαρμάκων διαμεσολαβούμενες από μεταφορείς*

*In vitro* μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων υποδηλώνουν ότι το μπεμπεδοϊκό οξύ, καθώς και ο ενεργός μεταβολίτης του και η γλυκουρονιδική μορφή του, δεν είναι υποστρώματα των κοινώς χαρακτηριζόμενων μεταφορέων φαρμάκων, με την εξαίρεση του γλυκουρονιδίου του μπεμπεδοϊκού οξέος που είναι υπόστρωμα του μεταφορέα OAT3.

#### *Προβενεσίδη*

Για να αξιολογηθεί η δυναμική επίδραση των αναστολέων της γλυκουρονίδωσης στη φαρμακοκινητική του μπεμπεδοϊκού οξέος, μελετήθηκε η προβενεσίδη, ένας τέτοιου είδους αναστολέας. Η χορήγηση 180 mg μπεμπεδοϊκού οξέος με προβενεσίδη σε σταθερή κατάσταση οδήγησε σε αύξηση της AUC του μπεμπεδοϊκού οξέος κατά 1,7 φορές και σε αύξηση της AUC του ενεργού μεταβολίτη (ESP15228) του μπεμπεδοϊκού οξέος κατά 1,9 φορές. Οι αυξήσεις αυτές δεν είναι κλινικά σημαντικές και δεν επηρεάζουν τις δοσολογικές συστάσεις.

#### Επιδράσεις των επιμέρους συστατικών του Nustendi σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

##### *Στατίνες*

Οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του μπεμπεδοϊκού οξέος των 180 mg και της σιμβαστατίνης των 40 mg, της ατορβαστατίνης των 80 mg, της πραβαστατίνης των 80 mg και της ροσουβαστατίνης των 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 της 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 συγχορηγήθηκαν με 180 mg

μπεμπεδοϊκού οξέος. Υψηλότερες αυξήσεις παρατηρήθηκαν όταν αυτές οι στατίνες συγχωρηγήθηκαν με υπερθεραπευτική δόση 240 mg μπεμπεδοϊκού οξέος (βλ. παράγραφο 4.4).

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

#### *Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων διαμεσολαβούμενες από μεταφορείς*

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, βοξιλαπρεβίρη 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 ενδέχεται επίσης 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 άρρηνες. 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 στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών παραγόντων νορεθινδρόνη/αιθινυλοιστραδιόλη. Σε κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων, η εξετιμίμπη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική των από 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 πιθανώς 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 παρουσία εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη 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 του ενδεχομένου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, 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 του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά 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 υπό θεραπεία με 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 στα άκρα (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 συμπληρωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με το μπεμπεδοϊκό οξύ ή την εξετιμίμπη, προκειμένου να παρασχεθεί ένα πιο εμπεριστατωμένο προφίλ 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**

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	<b>Κατηγορίες συχνότητας</b>
<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες με το Nustendi</b>		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	αναιμία αιμοσφαιρίνη μειωμένη	συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	υπερουριχαιμία <sup>α</sup>	συχνές
	μειωμένη όρεξη	συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη κεφαλαλγία	συχνές
Αγγειακές διαταραχές	υπέρταση	συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	βήχας	συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	δυσκοιλιότητα διάρροια κοιλιακό άλγος ναυτία ξηροστομία μετεωρισμός γαστρίτιδα	συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη <sup>β</sup>	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	κρεατινίνη αίματος αυξημένη	συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	κόπωση εξασθένιση	συχνές
<b>Συμπληρωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες με το μπεμπεδοϊκό οξύ</b>		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	ουρική αρθρίτιδα	συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	ασπार्टική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	συχνές
	αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	ουρία αίματος αυξημένη ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωμένος	όχι συχνές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Κατηγορίες συχνότητας
<b>Συμπληρωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες με την εξετιμίμπη</b>		
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	παραίσθησία <sup>γ</sup>	μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές	έξαψη	όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	δύσπνοια	μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	δυσπεψία γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	όχι συχνές
	παγκρεατίτιδα	μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη	όχι συχνές
	ηπατίτιδα χολολιθίαση χολοκυστίτιδα	μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	κνησμός <sup>γ</sup>	όχι συχνές
	πολύμορφο ερύθημα	μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη	συχνές
	αυχεναλγία μυϊκή αδυναμία <sup>γ</sup>	όχι συχνές
	μυοπάθεια/ραβδομύλυση	μη γνωστές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	θωρακικό άλγος πόνος οίδημα περιφερικό <sup>γ</sup>	όχι συχνές

α. Η υπερουριχαιμία περιλαμβάνει την υπερουριχαιμία και το ουρικό οξύ αίματος αυξημένο

β. Η δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη περιλαμβάνει τη δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη και τη δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική

γ. Ανεπιθύμητες ενέργειες με την εξετιμίμπη σε συγχορήγηση 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, από το μπεμπεδοϊκό οξύ, του μεταφορέα OAT2 των νεφρικών σωληναρίων (βλ. παράγραφο 4.5). Με το Nustendi παρατηρήθηκε, την εβδομάδα 12, μια μέση αύξηση του ουρικού οξέος της τάξης των 0,6 mg/dl (35,7 μmol/l) σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές. 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 λάμβαναν μπεμπεδοϊκό οξύ και στο 0,4% των ασθενών που λάμβαναν 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 υψηλότερα 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 άζωτο ουρίας αίματος (BUN). Με το Nustendi παρατηρήθηκε, την εβδομάδα 12, 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. 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, από το μπεμπεδοϊκό οξύ, της εξαρτώμενης από τον μεταφορέα OAT2 έκκρισης κρεατινίνης από τα νεφρικά σωληνάκια (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 υπό θεραπεία με Nustendi, ιδιαιτέρως σε ασθενείς με παθήσεις/που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα οι οποίοι χρήζουν παρακολούθησης της εκτιμώμενης κάθαρσης της κρεατινίνης.

### *Αυξήσεις ηπατικών ενζύμων*

Αυξήσεις  $\geq 3 \times$  ULN των τρανσαμινασών του ήπατος (AST ή/και ALT) αναφέρθηκαν στο 2,4% των ασθενών που λάμβαναν Nustendi σε σύγκριση με μηδενικό ποσοστό στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σε τέσσερις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές του μπεμπεδοϊκού οξέος, η επίπτωση των αυξήσεων ( $\geq 3 \times$  ULN) στα επίπεδα των τρανσαμινασών του ήπατος (AST ή/και ALT) ήταν 0,7% για τους ασθενείς που λάμβαναν 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 λάμβαναν εξετιμίμπη χορηγούμενη με στατίνες και 0,4% για τους ασθενείς που λάμβαναν στατίνες ως μονοθεραπεία. Οι αυξήσεις των τρανσαμινασών με το μπεμπεδοϊκό οξύ ή την εξετιμίμπη δεν σχετίζονταν με άλλα τεκμήρια ηπατικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Μειωμένη αιμοσφαιρίνη*

Στις συγκεντρωτικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές του μπεμπεδοϊκού οξέος, παρατηρήθηκε μια μείωση της αιμοσφαιρίνης από την αρχική τιμή  $\geq 20$  g/l και  $<$  κατώτατο φυσιολογικό όριο (LLN) στο 4,6% των ασθενών στην ομάδα του μπεμπεδοϊκού οξέος σε σύγκριση με 1,9% των ασθενών που λάμβαναν 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 του μπεμπεδοϊκού οξέος και το 0,4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου εμφάνισαν τιμές αιμοσφαιρίνης χαμηλότερες από το LLN ενόσω λάμβαναν θεραπεία. Αναιμία αναφέρθηκε στο 2,5% των ασθενών που λάμβαναν μπεμπεδοϊκό οξύ και στο 1,6% των ασθενών που λάμβαναν 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 τεκμήρια δοσοπεριοριστικής τοξικότητας. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε μελέτες στα ζώα σε εκθέσεις έως και 14 φορές υψηλότερες από εκείνες σε ασθενείς που λάμβαναν μπεμπεδοϊκό οξύ σε δόση 180 mg άπαξ ημερησίως.

#### *Εξετιμίμπη*

Σε κλινικές μελέτες, η χορήγηση εξετιμίμπη 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 της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών. Στα ζώα, δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα μετά από εφάπαξ από στόματος δόσεις των 5.000 mg/kg εξετιμίμπη σε αρουραίους και ποντικούς και των 3.000 mg/kg σε σκύλους.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Τροποποιητικοί παράγοντες των λιπιδίων σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, κωδικός ATC: C10BA10

#### Μηχανισμός δράσης

Το Nustendi περιέχει μπεμπεδοϊκό οξύ και εξετιμίμπη, δύο ενώσεις που μειώνουν την 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 από το έντερο.

#### *Μπεμπεδοϊκό οξύ*

Το μπεμπεδοϊκό οξύ είναι ένας αναστολέας της αδενοσινοτριφωσφορικής 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-μεθυλο-γλουταρυλο-συνενζύμου A (HMG-CoA) στο μονοπάτι βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Το μπεμπεδοϊκό οξύ απαιτεί την ενεργοποίηση του συνενζύμου A (CoA) σε ETC1002-CoA από τη συνθετάση του ακυλο-CoA τύπου 1 πολύ μακριάς αλυσίδας (ACSVL1). Η ACSVL1 εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ και όχι στους σκελετικούς μύες. Η αναστολή της ACL από το ETC-1002-CoA οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση χοληστερόλης στο ήπαρ και μειώνει την LDL-C στο αίμα μέσω αυξορρυθμίσεως των υποδοχέων της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας. Επιπροσθέτως, η αναστολή της ACL από το ETC1002-CoA οδηγεί σε ταυτόχρονη καταστολή της βιοσύνθεσης των ηπατικών λιπαρών οξέων.

#### *Εξετιμίμπη*

Η εξετιμίμπη μειώνει τη χοληστερόλη του αίματος μέσω της αναστολής της απορρόφησης της χοληστερόλης από το λεπτό έντερο. Ο μοριακός στόχος της εξετιμίμπη έχει καταδειχθεί ότι είναι ο

μεταφορέας των στερολών που ονομάζεται Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ο οποίος συμμετέχει στην εντερική πρόσληψη της χοληστερόλης και των φυτοστερολών. Η εξετιμίμπη 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 εξετιμίμπης ως μονοθεραπείας και σε συνδυασμό με άλλα τροποποιητικά των λιπιδίων φαρμακευτικά προϊόντα μειώνει την LDL-C, τη χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών μη υψηλής πυκνότητας (μη HDL-C), την απολιποπρωτεΐνη Β (apo B) και την ολική χοληστερόλη (TC) σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία.

Επειδή οι ασθενείς με διαβήτη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο, στις κλινικές δοκιμές του μπεμπεδοϊκού οξέος περιλαμβάνονταν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Στο υποσύνολο 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 καμία διαφορά στην HbA1c μεταξύ του μπεμπεδοϊκού οξέος και του εικονικού φαρμάκου, ενώ δεν υπήρχαν διαφορές στα ποσοστά υπογλυκαιμίας.

#### *Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς*

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

Η επίδραση της εξετιμίμπης ή του συνδυαστικού σχήματος Nustendi στο διάστημα QT δεν έχει αξιολογηθεί.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η εξετιμίμπη 10 mg έχει καταδειχθεί 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 μη συμμόρφωσης των ασθενών και με τις τέσσερις θεραπείες. Η μελέτη ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή παράλληλων ομάδων, με 4 σκέλη, 12 εβδομάδων σε ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και υπερλιπιδαιμία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:2:2:1 και έλαβαν είτε Nustendi από στόματος σε δόση 180 mg/10 mg ανά ημέρα (n = 86), είτε μπεμπεδοϊκό οξύ των 180 mg ανά ημέρα (n = 88), είτε εξετιμίμπη των 10 mg ανά ημέρα (n = 86), είτε εικονικό φάρμακο άπαξ ημερησίως (n = 41) ως συμπληρωματικό σε αγωγή μέγιστης ανεκτής δόσης με στατίνη. Η αγωγή μέγιστης ανεκτής δόσης με στατίνη μπορούσε να περιλαμβάνει σχήματα στατινών διαφορετικά από την καθημερινή ή την καθόλου χορήγηση στατινής. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν ως προς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τον βαθμό έντασης της αγωγής με στατίνη κατά την έναρξη. Οι ασθενείς υπό αγωγή με σιμβαστατίνη 40 mg ανά ημέρα ή υψηλότερη δόση αποκλείστηκαν από τη δοκιμή.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Συνολικά, η μέση ηλικία κατά την έναρξη ήταν τα 64 έτη (εύρος: 30 έως 87 έτη), το 50% ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών, το 50% ήταν γυναίκες, το 81% λευκής φυλής, το 17% μαύρης φυλής, το 1% ασιατικής φυλής και το 1% άλλης φυλής. Κατά την τυχαιοποίηση, το 61% των ασθενών υπό θεραπεία με Nustendi, το 69% των ασθενών υπό θεραπεία με μπεμπεδοϊκό οξύ, το 63% των ασθενών υπό θεραπεία με εξετιμίμπη και το 66% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο λάμβαναν αγωγή με στατίνες. Το 36% των ασθενών υπό θεραπεία με Nustendi, το 35% των ασθενών υπό θεραπεία με μπεμπεδοϊκό οξύ, το 29% των ασθενών υπό θεραπεία με εξετιμίμπη και το 41% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο λάμβαναν υψηλής έντασης αγωγή με στατίνες.

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

**Πίνακας 2: Θεραπευτικές επιδράσεις του Nustendi σε λιπιδικές παραμέτρους σε ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και υπερλιπιδαιμία υπό βασικά σχήματα στατινών (μέση % μεταβολή από την έναρξη έως την εβδομάδα 12)**

	<b>Nustendi 180 mg/10 mg n = 86</b>	<b>Μπεμπεδοϊκό οξύ 180 mg n = 88</b>	<b>Εξετιμίμπη 10 mg n = 86</b>	<b>Εικονικό φάρμακο n = 41</b>
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 Β, HDL-C = χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας, LDL-C = χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας, LS = ελάχιστα τετράγωνα, TC = ολική χοληστερόλη.  
Στατίνη βασικής αγωγής: ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη, πιταβαστίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη.

#### *Χορήγηση μπεμπεδοϊκού οξέος σε βασική αγωγή με εξετιμίμπη*

Η μελέτη 1002-048 ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή 12 εβδομάδων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του μπεμπεδοϊκού οξέος έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μείωση της LDL-C όταν προστίθεται στην εξετιμίμπη σε ασθενείς με αυξημένη LDL-C που είχαν ιστορικό δυσανεξίας στις στατίνες και αδυνατούσαν να ανεχθούν κάτι περισσότερο από την κατώτατη 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 συμπληρωματικό στην εξετιμίμπη 10 mg ημερησίως για 12 εβδομάδες.

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

**Πίνακας 3: Θεραπευτικές επιδράσεις του μπεμπεδοϊκού οξέος σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες υπό βασική αγωγή με εξετιμίμπη (μέση ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη έως την εβδομάδα 12)**

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

apo B = απολιποπρωτεΐνη B, HDL-C = χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας, LDL-C = χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας, LS = ελάχιστα τετράγωνα, TC = ολική χοληστερόλη.

Στατίνη βασικής αγωγής: ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, πραβαστατίνη, λοβαστατίνη

α. Η ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη αναλύθηκε με χρήση ανάλυσης συνδιακύμανσης (ANCOVA), με τη θεραπεία και τα στρώματα τυχαιοποίησης ως συντελεστές και τη λιπιδική παράμετρο αναφοράς 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 (βλέπε 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, κατά τη συγχορήγηση. Οι τιμές C<sub>max</sub> για το μπεμπεδοϊκό οξύ και τον ενεργό μεταβολίτη του (ESP15228) ήταν παρόμοιες μεταξύ των σκευασμάτων, αλλά οι τιμές C<sub>max</sub> για την εξετιμίμπη και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης ήταν χαμηλότερες κατά περίπου 13% και 22%, αντίστοιχα, για το Nustendi σε σχέση με τα μεμονωμένα δισκία, κατά τη συγχορήγηση. Δεδομένου ενός παρόμοιου συνολικού βαθμού έκθεσης στην εξετιμίμπη και στο γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης (όπως μετράται με την AUC), μια C<sub>max</sub> χαμηλότερη κατά 22% είναι απίθανο να είναι κλινικά σημαντική.

Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση δεν παρατηρήθηκε όταν η εξετιμίμπη συγχορηγήθηκε με μπεμπεδοϊκό οξύ. Οι τιμές AUC και C<sub>max</sub> για την ολική εξετιμίμπη (εξετιμίμπη και γλυκουρονιδική μορφή της) και το γλυκουρονίδιο της εξετιμίμπης αυξήθηκαν περίπου 1,6 και 1,8 φορές, αντίστοιχα, όταν μια εφάπαξ δόση εξετιμίμπης λήφθηκε με μπεμπεδοϊκό οξύ σε σταθερή κατάσταση. Αυτή η αύξηση πιθανώς οφείλεται 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 ενδοκυτταρικά μέσω της ACSVL1 σε ETC-1002-CoA. Οι τιμές  $C_{max}$  και AUC σταθερής κατάστασης μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ήταν 24,8 (6,9)  $\mu\text{g/ml}$  και 348 (120)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , 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 επαναλαμβανόμενη χορήγηση στη συνιστώμενη δόση και η σταθερή κατάσταση του μπεμπεδοϊκού οξέος επιτεύχθηκε μετά από 7 ημέρες. Η μέση αναλογία συσώρευσης του μπεμπεδοϊκού οξέος ήταν περίπου 2,3 φορές.

#### *Εξετιμίμη*

Μετά από χορήγηση από στόματος, η εξετιμίμη απορροφάται γρήγορα και συζευγνύεται σε μεγάλο βαθμό σε ένα φαρμακολογικά δραστικό φαινολικό γλυκουρονίδιο (εξετιμίμη-γλυκουρονίδιο). Η μέση  $C_{max}$  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 ουσιαστικά 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 υγιή άτομα, οι AUC για το μπεμπεδοϊκό οξύ και την εξετιμίμη ήταν συγκρίσιμες με αυτές σε κατάσταση νηστείας. Σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας, η κατάσταση σίτισης οδήγησε σε μειώσεις της  $C_{max}$  του μπεμπεδοϊκού οξέος και της εξετιμίμης κατά 30% και 12%, αντίστοιχα. Σε σχέση με την κατάσταση νηστείας, η κατάσταση σίτισης 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 ενεργού 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.

##### *Εξετιμίμη*

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

#### Βιομετασχηματισμός

##### *Μπεμπεδοϊκό οξύ*

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

Η κύρια οδός αποβολής του μπεμπεδοϊκού οξέος είναι μέσω του μεταβολισμού του σε ακυλ-γλυκουρονίδιο. Το μπεμπεδοϊκό οξύ μετατρέπεται επίσης αναστρέψιμα σε ενεργό μεταβολίτη



(ESP15228) με βάση τη δραστηριότητα της αλδο-κετο αναγωγής που παρατηρείται *in vitro* στο ανθρώπινο ήπαρ. Η μέση αναλογία των τιμών AUC μεταβολίτη/μητρικού φαρμάκου στο πλάσμα για τον ESP15228 μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενων 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 σύζευγμένες μορφές τους ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα, με το μπεμπεδοϊκό οξύ να αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο μέρος (46%) της AUC<sub>0-48h</sub> και το γλυκουρονίδιο του να είναι το επόμενο επικρατέστερο (30%). Ο ESP15228 και το γλυκουρονίδιο του αντιπροσώπευαν το 10% και το 11% της AUC<sub>048h</sub> στο πλάσμα, αντίστοιχα.

Οι τιμές C<sub>max</sub> και AUC σταθερής κατάστασης του ισοδύναμου ενεργού 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 συνέβαλε πιθανώς σε μικρό βαθμό στη συνολική κλινική δράση του μπεμπεδοϊκού οξέος.

### *Εξετιμίμηση*

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

### Αποβολή

#### *Μπεμπεδοϊκό οξύ*

Η κάθαρση σε σταθερή κατάσταση (CL/F) του μπεμπεδοϊκού οξέος που προσδιορίστηκε από μια ανάλυση ΦΚ πληθυσμού σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ήταν 12,1 ml/min μετά από χορήγηση άπαξ ημερησίως. Η νεφρική κάθαρση του αμετάβλητου μπεμπεδοϊκού οξέος αντιπροσώπευε 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 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 στόματος χορήγηση εξετιμίμησης (20 mg) επισημασμένης με άνθρακα-14 (14C) σε ανθρώπους, η ολική εξετιμίμηση (εξετιμίμηση και εξετιμίμηση-γλυκουρονίδιο) αντιπροσώπευε περίπου το 93% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα. Περίπου το 78% και το 11% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκαν 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 είναι περίπου 22 ώρες.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

#### Μπεμπεδοϊκό οξύ

Η φαρμακοκινητική του μπεμπεδοϊκού οξέος αξιολογήθηκε σε μια ανάλυση ΦΚ πληθυσμού που πραγματοποιήθηκε σε συγκεντρωτικά δεδομένα από όλες τις κλινικές δοκιμές (n = 2.261) προκειμένου να αξιολογηθεί η νεφρική λειτουργία στην AUC σταθερής κατάστασης του μπεμπεδοϊκού οξέος, καθώς και σε μια φαρμακοκινητική μελέτη εφάπαξ δόσης σε συμμετέχοντες με νεφρική λειτουργία διαφόρων βαθμών. Σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η μέση έκθεση στο μπεμπεδοϊκό οξύ ήταν υψηλότερη 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 βαριάς μορφής νεφρική δυσλειτουργία είναι περιορισμένες. Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης, η AUC του μπεμπεδοϊκού οξέος αυξήθηκε κατά 2,4 φορές σε ασθενείς (n = 5) με βαριάς μορφής νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Στις κλινικές μελέτες του Nustendi δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ESRD που υποβάλλονταν σε κάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Εξετιμίμψη

Μετά από μια εφάπαξ δόση εξετιμίμψης των 10 mg σε ασθενείς με βαριάς μορφής νεφρική νόσο (n = 8, μέση CrCl ≤ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), η μέση AUC για την ολική εξετιμίμψη 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, ο οποίος λάμβανε πολλαπλά φαρμακευτικά προϊόντα, περιλαμβανομένης κυκλοσπορίνης) εμφάνισε μεγαλύτερη έκθεση στην ολική εξετιμίμψη κατά 12 φορές.

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το Nustendi δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή βαριάς μορφής ηπατική δυσλειτουργία λόγω των άγνωστων επιδράσεων της αυξημένης έκθεσης στην εξετιμίμψη.

#### Μπεμπεδοϊκό οξύ

Η φαρμακοκινητική του μπεμπεδοϊκού οξέος και του μεταβολίτη του (ESP15228) μελετήθηκε σε ασθενείς με 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<sub>max</sub> 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 βαριάς μορφής ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh).

#### Εξετιμίμψη

Μετά από μια εφάπαξ δόση εξετιμίμψης των 10 mg, η μέση AUC για την ολική εξετιμίμψη 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 AUC για την ολική εξετιμίμψη 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 μπεμπεδοϊκό οξύ στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι 2.098 (58%) ήταν ηλικίας > 65 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια ή την 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.

### Εξετιμίμνη

#### Γηριατρική

Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων για την εξετιμίμνη με χορήγηση 10 mg άπαξ ημερησίως για 10 ημέρες, οι συγκεντρώσεις της ολικής εξετιμίμνης στο πλάσμα ήταν περίπου 2 φορές υψηλότερες σε υγιείς συμμετέχοντες μεγαλύτερης ηλικίας ( $\geq 65$  έτη) σε σύγκριση με νεότερους συμμετέχοντες. Η μείωση της LDL-C και το προφίλ ασφάλειας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ηλικιωμένων και των νέων συμμετεχόντων που έλαβαν εξετιμίμνη.

#### Φύλο

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα για την ολική εξετιμίμνη είναι ελαφρώς υψηλότερες (περίπου 20%) στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες. Η μείωση της LDL-C και το προφίλ ασφάλειας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ ανδρών και γυναικών που έλαβαν εξετιμίμνη.

### **5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Nustendi

Η συγχορήγηση μπεμπεδοϊκού οξέος με δόσεις εξετιμίμνης σε αρουραίους σε συστηματικές συνολικές εκθέσεις > 50 φορές την κλινική έκθεση του ανθρώπου δεν μετέβαλε το τοξικολογικό προφίλ ούτε του μπεμπεδοϊκού οξέος ούτε της εξετιμίμνης. Το μπεμπεδοϊκό οξύ σε συνδυασμό με εξετιμίμνη δεν μετέβαλε τις επιδράσεις στο προφίλ ανάπτυξης του εμβρύου/κυήματος για το μπεμπεδοϊκό οξύ ή την εξετιμίμνη.

#### Μπεμπεδοϊκό οξύ

Στην τυπική σειρά μελετών γονοτοξικότητας δεν εντοπίστηκε ενδεχόμενο μεταλλαξιγόνου δράσης ή δράσης χρωμοσωμικής θραύσης για το μπεμπεδοϊκό οξύ. Σε διά βίου διάρκειας μελέτες καρκινογένεσης σε τρωκτικά, το μπεμπεδοϊκό οξύ αύξησε την επίπτωση ηπατοκυτταρικών όγκων και θυλακιδίων όγκων του θυρεοειδούς αδένου στους αρσενικούς αρουραίους και των ηπατοκυτταρικών όγκων στους αρσενικούς ποντικούς. Επειδή αυτοί είναι συχνοί όγκοι που παρατηρούνται σε διά βίου βιοδοκιμές τρωκτικών και επειδή ο μηχανισμός της ογκογένεσης είναι δευτεροπαθής μιας ειδικής για τα τρωκτικά 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  $\geq 30$  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 στις παραμέτρους των ερυθρών αιμοσφαιρίων και 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 απόκριση στις χρόνιες μελέτες ήταν 10 mg/kg/ημέρα και 60 mg/kg/ημέρα και σχετιζόταν με εκθέσεις χαμηλότερες από την έκθεση του ανθρώπου σε δόση 180 mg και 15 φορές αυτήν την έκθεση, σε αρουραίους και πιθήκους, αντίστοιχα.

Το μπεμπεδοϊκό οξύ δεν ήταν τερατογόνο ή τοξικό για έμβρυα ή κυήματα 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 κυνημάτων και μειωμένο σωματικό βάρος κυήματος σε δόσεις  $\geq 30$  mg/kg/ημέρα ή 4 φορές τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου σε δόση 180 mg. Μια αυξημένη επίπτωση σκελετικών

ευρημάτων σε κύματα (λυγισμένη ωμοπλάτη και πλευρές) παρατηρήθηκε σε όλες τις δόσεις, σε εκθέσεις χαμηλότερες από τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου σε δόση 180 mg. Σε μια προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη ανάπτυξης, 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 της γαλουχίας παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη μητέρα σε δόσεις  $\geq 20$  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  $\geq 10$  mg/kg/ημέρα, με έκθεση των μητέρων της τάξης των 10 mg/kg/ημέρα, χαμηλότερη 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 ακολουθίας του οίστρου, μειωμένους αριθμούς ωχρών σωματίων και εμφυτευμένων εμβρύων σε δόση  $\geq 30$  mg/kg/ημέρα χωρίς επιδράσεις στη γονιμότητα αρρένων ή θηλέων 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).

### Εξετιμίμνη

Μελέτες σε ζώα σχετικά με τη χρόνια τοξικότητα της εξετιμίμνης δεν προσδιόρισαν όργανα-στόχους για τοξικές επιδράσεις. Σε σκύλους που έλαβαν εξετιμίμνη για τέσσερις εβδομάδες ( $\geq 0,03$  mg/kg/ημέρα), η συγκέντρωση της χοληστερόλης στη 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 τα χοληφόρα. Η σημασία των δεδομένων αυτών για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Ο κίνδυνος λιθογένεσης που σχετίζεται με τη θεραπευτική χρήση της εξετιμίμνης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Σε μελέτες συγχορήγησης με εξετιμίμνη και στατίνες, οι τοξικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν ουσιαστικά αυτές που κατά κανόνα σχετίζονται με τις στατίνες. Κάποιες από τις τοξικές επιδράσεις ήταν πιο εκσεσημασμένες από αυτές που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με στατίνες ως μονοθεραπεία. Αυτό αποδίδεται στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις στην αγωγή 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 της AUC για τις στατίνες και 500 έως 2.000 φορές το επίπεδο της AUC για τους ενεργούς μεταβολίτες).

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

Η εξετιμίμνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους, ούτε διαπιστώθηκε να είναι τερατογόνος σε αρουραίους ή σε κουνέλια, ούτε επηρέασε την προγεννητική ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Η εξετιμίμνη διήλθε από τον πλακουντιακό φραγμό σε εγκυμονούντες αρουραίους και κουνέλια που έλαβαν πολλαπλές δόσεις των 1.000 mg/kg/ημέρα. Η συγχορήγηση εξετιμίμνης 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 εξετιμίμνης και λοβαστατίνης οδήγησε σε επιδράσεις θανατηφόρας εμβρυοτοξικότητας.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1. Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)  
Άμυλο γλυκολικό νατριούχο (τύπου Α)  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)  
Μαγνήσιο στεατικό(E470b)  
Διοξείδιο του πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο (E551)  
Νάτριο λαουρυλοθειικό (E487)  
Ποβιδόνη (K30) (E1201)

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Μερικώς υδρολυμένη πολυ(βινυλική αλκοόλη) (E1203)  
Τάλκης (E553b)  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Λάκα αργιλίου ινδικοκαρμινίου (E132)  
Γλυκερόλη μονοκαπρυλοκαπρική  
Νάτριο λαουρυλοθειικό (E487)  
Λάκα αργιλίου με ανοικτή μπλε χρωστική FCF (E133)

### **6.2. Ασυμβατότητες**

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

### **6.3. Διάρκεια ζωής**

36 μήνες

### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

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

### **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC)/PCTFE/αλουμίνιο.  
Συσκευασίες των 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ή 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.  
Διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC)/PCTFE/αλουμίνιο.  
Συσκευασίες των 10 x 1, 50 x 1 και 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/1/20/1424/001 - 011

**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

**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/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή διαδικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την 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 / εξετιμίμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες 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 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)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Daiichi-Sankyo (λογότυπο)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

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



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 ασθένειάς 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. Βλέπε 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,
- εζετιμίμπη που δρα στο έντερό 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 μικτή 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 εξετιμίμπη, αλλά δεν έχουν μειωθεί ικανοποιητικά τα επίπεδα της χοληστερόλης LDL,
- σε περίπτωση που χρησιμοποιείτε εξετιμίμπη, αλλά δεν έχουν μειωθεί ικανοποιητικά 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 είχατε ποτέ ουρική αρθρίτιδα,
- σε περίπτωση που έχετε έντονα προβλήματα στους νεφρούς,
- σε περίπτωση που έχετε μέτρια ή έντονα 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. Ο λόγος γι' αυτό είναι να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας.

### Παιδιά και έφηβοι

Μη 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).
- χολεστουραμίνη (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 τις συμβουλές του γιατρού σας. Εάν χρησιμοποιείτε αντισυλληπτικά χάπια και υποφέρετε από κάποιο επεισόδιο διάρροιας ή εμετού 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.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «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.

Να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο μαζί 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 παραλείψατε 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**

Μη σταματήσετε 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 ενδείξεις προβλημάτων στο ήπαρ
- αλλεργικές αντιδράσεις, όπως εξάνθημα και κνίδωση, κόκκινο εξάνθημα σε ανασηκωμένο δέρμα, μερικές φορές με κηλίδες σε σχήμα στόχου (πολύμορφο ερύθημα)
- πέτρες στη χολή ή φλεγμονή της χοληδόχου κύστης (που μπορεί να προκαλέσει κοιλιακό πόνο, ναυτία, εμετό), φλεγμονή του παγκρέατος συχνά με έντονο κοιλιακό πόνο
- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα, η οποία 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 (ανααιμία)
- 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 του εσωτερικού τοιχώματος του στομάχου (γαστρίτιδα)
- αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων που υποδεικνύουν ανωμαλίες του ήπατος
- μυϊκός σπασμός, μυϊκός πόνος, πόνος στους ώμους, τα πόδια ή τα χέρια, πόνος στη μέση, 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
- φαγούρα
- πρήξιμο των ποδιών ή των χεριών
- πόνος στον αυχένα, πόνος στον θώρακα, πόνος
- μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (μια παράμετρος που υποδεικνύει πόσο καλά λειτουργούν οι νεφροί σας)

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

- αίσθημα μυρμηγκιάσματος
- κατάθλιψη
- δυσκολία στην αναπνοή

### **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 και στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. 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 εξετιμίμπη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 180 mg μπεμπεδοϊκού οξέος και 10 mg εξετιμίμπης.

- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - λακτόζη μονοϋδρική (βλέπε τέλος της παραγράφου 2 στην ενότητα «Το Nustendi περιέχει λακτόζη και νάτριο»)
  - μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
  - άμυλο γλυκολικό νατριούχο (τύπου Α) (βλέπε 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) (βλέπε 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), γλυκερόλη μονοκαπρυλοκαπρική, 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 την ένδειξη «ESP» στην άλλη πλευρά. Διαστάσεις δισκίου: 15 mm × 7 mm × 5 mm.

Το Nustendi διατίθεται σε κυψέλες από πλαστικό/αλουμίνιο σε κουτιά των 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ή 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή σε κυψέλες μονάδων δόσης σε κουτιά 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

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**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {μήνας ΕΕΕΕ}.**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

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