

## **ANNEX I**

### **SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nustendi 180 mg/10 mg pilloli miksijin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 180 mg ta' bempedoic acid u 10 mg ta' ezetimibe.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull 180 mg/10 mg pillola miksija b'rita fiha 71.6 mg lactose.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara s-sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMACEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita, blu, ovali, b'dimensjonijiet ta' madwar 15.00 mm × 7.00 mm × 5.00 mm, imnaqxa b'"818" fuq naha waħda u "ESP" fuq in-naha l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Nustendi huwa indikat f'adulti b'iperkolesterolemija primarja (eterożigota familjali u mhux familjari) jew dislipidemija mħallta, bħala zieda mad-dieta:

- flimkien ma' statina f'pazjenti li ma jistgħux jilhqqu l-għanijiet LDL-C bid-doża massima ttollerata ta' statina flimkien ma' ezetimibe (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, u 4.4),
- waħdu f'pazjenti li ma jittollerawx statina jew li l-istatina hija kontraindikata għaliha, u ma jistgħux jilhqqu l-għanijiet LDL-C b'ezetimibe biss,
- f'pazjenti li diġà qegħdin jiġu ttrattati bil-kombinazzjoni ta' bempedoic acid u ezetimibe bħala pilloli separati bl-istatina jew mingħajrha.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Nustendi hija pillola waħda miksija b'rita ta' 180 mg/10 mg li tittiehed darba kuljum.

*Għoti flimkien ta' sekwestranti tal-aċidu biljari*

Id-dożaġġ ta' Nustendi għandu jsehh jew mill-inqas sagħtejn qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara l-għoti ta' sekwestrant tal-aċidu biljari.

*Terapija ta' simvastatin konkomitanti*

Meta Nustendi jingħata flimkien ma' simvastatin, id-doża ta' simvastatin għandha tkun limitata għal 20 mg kuljum (jew 40 mg kuljum għal pazjenti b'iperkolesterolemija severa u riskju għoli għal

kumplikazzjonijiet kardjovaskulari, li ma jkunux laħqu l-miri ta' trattament tagħhom b' dozi aktar baxxi u meta l-benefiċċji jkunu mistennija li jgħalbu r-riskji potenzjali) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### Pazjenti anzjani

Mhu mehieg l-ebda agġustament fid-doża f' pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

##### Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Mhu mehieg l-ebda agġustament fid-doża f' pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif jew moderat. Hemm *data* limitata disponibbli f' pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever (definit bhala rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata [eGFR] < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), u l-pazjenti b' mard renali tal-aħhar stadju (ESRD) fuq dijalizi ma ġewx studjati b' bempedoic acid. Monitoraġġ addizzjonali għal reazzjonijiet avversi jista' jkun ġustifikat f' dawn il-pazjenti meta jingħata Nustendi (ara sezzjoni 4.4).

##### Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Mhu mehieg l-ebda agġustament fid-doża f' pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh A). It-trattament b' Nustendi mhux rakkomandat f' pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B) jew sever (Child-Pugh C) minhabba l-effetti mhux magħrufa taz-zieda fl-esponiment għal ezetimibe (ara sezzjoni 4.4).

##### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Nustendi fit-tfal li għandhom anqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Kull pillola miksija b' rita tista' tittiehed mill-ħalq mal-ikel jew fuq stonku vojta. Il-pillola għandha tinbela' shiħa.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Tqala (ara sezzjoni 4.6).
- Treddiġħ (ara sezzjoni 4.6).
- L-użu konkomitanti ma' simvastatin > 40 mg kuljum (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 4.5).
- Nustendi mogħti flimkien ma' statina huwa kontraindikata f' pazjenti b' mard attiv tal-fwied jew zidiet persistenti mhux spjegati fit-transaminases fis-seru.
- Meta Nustendi jingħata flimkien ma' statina, jekk jogħġbok irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) għal dik it-terapija partikolari bl-istatina.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Riskju potenzjali ta' mijopatija bl-użu konkomitanti tal-istatini

Bempedoic acid iżid il-konċentrazzjonijiet tal-istatini fil-plażma (ara sezzjoni 4.5). L-istatini xi drabi jikkawżaw mijopatija. F'każijiet rari, il-mijopatija tista' tieħu l-forma ta' rabdomijolizi bi jew mingħajr insuffiċjenza tal-kliwi akuta sekondarja għal mijoglobinurja, u tista' twassal għal fatalità. Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b' ezetimibe, ġew irrappurtati każijiet rari hafna ta' mijopatija u rabdomijolizi. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li żviluppaw rabdomijolizi kienu qed jiehdu statina flimkien ma' ezetimibe.

Il-pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu Nustendi bhala terapija miżjuda ma' statina għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi li huma assoċjati mal-użu ta' dozi għoljin ta' statini. Il-pazjenti kollha li jirċievu Nustendi flimkien ma' statina għandhom jiġu avżati dwar ir-riskju potenzjali miżjud ta' mijopatija u għandu jintqalilhom biex jirrappurtaw fil-pront kwalunkwe ugiħ, irtubija, jew

dghufija fil-muskoli mhux spjegata. Jekk dawn is-sintomi jsehhu waqt li pazjent ikun qiegħed jirċievi trattament b'Nustendi u statina, għandha tiġi kkunsidrata doża massima iktar baxxa tal-istess statina jew statina alternattiva, jew il-waqfien ta' Nustendi u l-bidu ta' terapija alternattiva li tnaqqas il-lipidi taħt monitoraġġ mill-qrib ta' livelli tal-lipidi u r-reazzjonijiet avversi. Jekk mijopatija tiġi kkonfermata b'livell ta' fosfokinażi tal-kreatina (CPK) > 10× il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN), Nustendi u kwalunkwe satina li l-pazjent ikun qed jieħu b'mod konkomitanti għandhom jitwaqqfu immedjatament.

Mijozite b'livell ta' CPK > 10× ULN għet irrappurtata b'mod rari b'bempedoic acid u terapija ta' sfond b'simvastatin 40 mg. Dozi ta' simvastatin > 40 mg ma għandhomx jintużaw ma' Nustendi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

#### Żieda fl-aċidu uriku fis-seru

Bempedoic acid jista' jgħolli l-livell ta' aċidu uriku fis-seru minhabba l-inibizzjoni tal-OAT2 tubulari renali u jista' jikkawża jew jaggrava l-iperurikemija u jippreċipita l-gotta f'pazjenti bi storja medika ta' gotta jew predisposti għall-gotta (ara sezzjoni 4.8). It-trattament b'Nustendi għandu jitwaqqaf jekk tidher iperurikemija li tkun akkumpanjata minn sintomi ta' gotta.

#### Żieda fl-enzimi tal-fwied

Fi provi kliniċi, żidiet ta' > 3× ULN fl-enzimi tal-fwied alanine aminotransferase (ALT) u aspartate aminotransferase (AST) ġew irrapportati b'bempedoic acid. Dawn iż-żidiet kienu asintomatiċi u ma kinux assoċjati ma' żidiet ta' ≥ 2× ULN fil-bilirubina jew b'kolestazi u reġġhu lura għal-linja bażi bi trattament kontinwu jew wara l-waqfien tat-terapija. Fi provi ta' għoti flimkien ikkontrollati f'pazjenti li kienu qed jirċievu ezetimibe ma' statina, ġew osservati żidiet konsekuttivi fit-transaminase (≥ 3× ULN). It-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom isiru fil-bidu tat-terapija. It-trattament b'Nustendi għandu jitwaqqaf jekk tippersisti żieda fit-transaminases ta' > 3× ULN (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

#### Indeboliment tal-kliewi

Hemm esperjenza limitata ta' bempedoic acid f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (definit bħala eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), u pazjenti b'ESRD fuq id-dijalizi ma ġewx studjati b'bempedoic acid (ara sezzjoni 5.2). Jista' jkun iġġustifikat monitoraġġ addizzjonali għar-reazzjonijiet avversi f'dawn il-pazjenti meta jingħata Nustendi.

#### Indeboliment tal-fwied

Minhabba l-effetti mhux magħrufa taz-żieda fl-esponiment għal ezetimibe f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat sa sever (Child-Pugh B u C), Nustendi mhuwiex rakkomandat f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

#### Fibrati

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ezetimibe f'pazjenti li ngħataw il-fibrati ma ġewx determinati s'issa. Jekk tiġi suspettata l-kollelitjażi f'pazjent li jirċievi Nustendi u l-fenofibrata, huma indikati l-investigazzjonijiet tal-bużżieqa tal-marrara u din it-terapija għandha titwaqqaf (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

#### Ciclosporin

Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta jinbeda Nustendi fl-ambjent ta' ciclosporin. Il-koncentrazzjonijiet ta' ciclosporin għandhom jiġu mmonitorjati f'pazjenti li jirċievu Nustendi u ciclosporin (ara sezzjoni 4.5).

## Antikoagulanti

Jekk Nustendi jiġi miżjud ma' warfarin, antikoagulanti oħra ta' coumarin, jew fluindione, il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) għandu jiġi mmonitorjat kif xieraq (ara sezzjoni 4.5).

## Kontraċezzjoni

Nista' li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament. Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li jieqfu milli jieħdu Nustendi qabel ma jwaqqfu l-miżuri ta' kontraċezzjoni jekk jippjanaw li joħorġu tqal.

## Eċċipjenti

Nustendi fih lactose. Il-pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza totali ta' lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) għal 180 mg/10 mg pillola miksija b'rita (doża ta' kuljum), jiġifieri hu essenzjalment "mingħajr sodju".

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni mediċinali farmakokinetika speċifiku b'Nustendi. L-interazzjonijiet mediċinali li ġew identifikati fi studji b'bempezoic acid jew ezetimibe jiddeterminaw l-interazzjonijiet li jistgħu jseħħu b'Nustendi.

### Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq komponenti individwali ta' Nustendi

#### *Fibrati*

Il-fenofibrata konkomitanti jew l-ghoti ta' gemfibrozil zied b' mod moderat il-konċentrazzjonijiet totali ta' ezetimibe (bejn wieħed u ieħor 1.5-1.7 darbiet, rispettivament). Il-fenofibrata tista' żżid l-eskrezzjoni tal-kolesterol fil-bili, u dan iwassal għal kolelitjażi. Fi studju prekliniku fil-klieb, ezetimibe zied il-kolesterol fil-bili tal-bużżieqa tal-marrara (ara sezzjoni 5.3). Riskju litoġeniku assoċjat mal-użu terapewtiku ta' Nustendi ma jistax jiġi eskluż.

Jekk il-kolelitjażi tiġi suspettata f'pazjent li jirċievi Nustendi u l-fenofibrata, huma indikati studji tal-bużżieqa tal-marrara u għandha titqies terapija alternattiva li tnaqqas il-lipidi (ara sezzjoni 4.4).

#### *Ciclosporin*

Fi studju ta' tmien pazjenti wara t-trapjant tal-kliwi bi tneħħija tal-kreatinina ta' > 50 mL/min fuq doża stabbli ta' ciclosporin, doża waħda ta' 10 mg ta' ezetimibe rriżultat f' zieda ta' 3.4 darbiet (firxa ta' 2.3 sa 7.9 darbiet) fl-erja taħt il-kurva (AUC) medja għal ezetimibe totali meta mqabbel ma' popolazzjoni ta' kontroll b'saħħitha, li rċiviet ezetimibe waħdu, minn studju ieħor (n=17). Fi studju differenti, pazjent ta' trapjant tal-kliwi b'indeboliment tal-kliwi sever li kien qed jirċievi ciclosporin u prodotti mediċinali multipli oħra wera esponiment akbar ta' 12-il darba għal ezetimibe totali meta mqabbel ma' kontrolli konkorrenti li rċivew ezetimibe waħdu. Fi studju inkroċjat ta' żewġ perjodi fi tmax-il individwu b'saħħtu, l-ghoti ta' kuljum ta' 20 mg ezetimibe għal 8 ijiem b'doża waħda ta' 100 mg ta' ciclosporin f'jum 7 irriżulta f' zieda medja ta' 15 % fl-AUC ta' ciclosporin (firxa ta' tnaqqis ta' 10% għal zieda ta' 51%) meta mqabbla ma' doża waħda ta' 100 mg ta' ciclosporin waħdu. Ma twettaqx studju kkontrollat dwar l-effett ta' ezetimibe mogħti flimkien fuq l-esponiment ta' ciclosporin f'pazjenti bi trapjant tal-kliwi. Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta jinbada Nustendi fl-ambjent ta' ciclosporin. Il-konċentrazzjonijiet ta' ciclosporin għandhom jiġu mmonitorjati f'pazjenti li jirċievu Nustendi u ciclosporin (ara sezzjoni 4.4).

### *Cholestyramine*

L-ghoti konkomitanti ta' cholestyramine naqqas l-AUC medja ta' ezetimibe totali (ezetimibe u ezetimibe glucuronide) bejn wiehed u iehor b'55 %. It-tnaqqis tal-kolesterol ta' lipoproteina ta' densità baxxa inkriminali (LDL-C) minhabba ż-żieda ta' Nustendi ma' cholestyramine jista' jitnaqqas b'din l-interazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

### *Interazzjonijiet mediċinali medjati mit-trasportatur*

Studji ta' interazzjoni mediċinali *in vitro* jissuġġerixxu li bempedoic acid, kif ukoll il-metabolit attiv tiegħu u l-forma ta' glucuronide, mhumiex sottostrati ta' trasportaturi tal-mediċina kkaratterizzati komunement bl-eċċezzjoni ta' bempedoic acid glucuronide, li huwa substrat ta' OAT3.

### *Probenecid*

Probenecid, inibitur tal-konjugazzjoni ta' glucuronide, gie studjat biex jevalwa l-effett potenzjali ta' dawn l-inibituri fuq il-farmakokinetika ta' bempedoic acid. L-ghoti ta' bempedoic acid 180 mg ma' probenecid fi stat fess rriżulta f'żieda ta' 1.7 darbiet fl-AUC ta' bempedoic acid u żieda ta' 1.9 darbiet fl-AUC tal-metabolit attiv ta' bempedoic acid (ESP15228). Dawn iż-żidiet mhumiex klinikament sinifikanti u ma ghandhomx impatt fuq ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożagġ.

### Effetti tal-komponenti individwali ta' Nustendi fuq prodotti mediċinali ohra

#### *Statini*

L-interazzjonijiet farmakokinetiċi bejn bempedoic acid 180 mg u simvastatin 40 mg, atorvastatin 80 mg, pravastatin 80 mg, u rosuvastatin 40 mg ġew evalwati fi provi kliniċi. L-ghoti ta' doża wahda ta' simvastatin 40 mg ma' bempedoic acid 180 mg fi stat fess irriżulta f'żieda ta' darbtejn fl-esponiment għal simvastatin acid. Ġew osservati żidiet ta' 1.4 darbiet sa 1.5 darbiet fl-AUC ta' atorvastatin, pravastatin, u rosuvastatin (mogħtija bhala doži wahdanin) u/jew il-metaboliti ewlenin tagħhom meta ngħataw flimkien ma' bempedoic acid 180 mg. Ġew osservati żidiet oghla meta dawn l-istatini ngħataw flimkien ma' doża supratherapewtika ta' 240 mg ta' bempedoic acid (ara sezzjoni 4.4).

Ma dehret l-ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti meta ezetimibe ngħata flimkien ma' atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin jew rosuvastatin.

### *Interazzjonijiet mediċinali medjati mit-trasportatur*

Bempedoic acid u l-glukuronid tiegħu jinibixxu b'mod dgħajjef OATP1B1 u OATP1B3 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. L-ghoti flimkien ta' Nustendi ma' prodotti mediċinali li huma substrati ta' OATP1B1 jew OATP1B3 (jiġifieri, bosentan, fimasartan, asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir, and statins such as atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, u simvastatin [ara sezzjoni 4.4]) jistgħu jirriżultaw f'żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Bempedoic acid jinibixxi OAT2 *in vitro*, li jista' jkun il-mekkanizmu responsabbli għal żidiet żgħar fil-kreatinina tas-seru u acidu uriku (ara sezzjoni 4.8). L-inibizzjoni ta' OAT2 minn bempedoic acid tista' potenzjalment iżżid ukoll il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali li huma substrati ta' OAT2. Bempedoic acid jista' wkoll ma jinibixxi b'mod dgħajjef OAT3 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

### *Antikoagulanti*

L-ghoti flimkien ta' ezetimibe (10 mg darba kuljum) ma kellu l-ebda effett sinifikanti fuq il-bijodisponibbiltà ta' warfarin u l-hin tal-protrombina fi studju ta' tmax-il raġel adult b'saħħtu. Madankollu, kien hemm rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' INR miżjud f'pazjenti li kellhom ezetimibe miżjud ma' warfarin jew fluindione.

Jekk Nustendi jiġi miżjud ma' warfarin, antikoagulanti ohra ta' coumarin, jew fluindione, l-INR għandu jiġi mmonitorjat b'mod xieraq (ara sezzjoni 4.4).

### *Interazzjonijiet oħra studjati*

Bempedoic acid ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika tal-kontraċettivi orali norethindrone/ethinyl estradiol. Fl-istudji ta' interazzjoni klinika, ezetimibe ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika tal-kontraċettivi orali ethinyl estradiol u levonorgestrel. Bempedoic acid ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika jew il-farmakodinamika ta' metformin.

Fl-istudji ta' interazzjoni klinika, ezetimibe ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' dapstone, dextromethorphan, digoxin, glipizide, tolbutamide, jew midazolam, waqt l-ghoti flimkien.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

Nustendi m'għandux jingħata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' Nustendi f'nisa tqal. Studji f'animali b'bempedoic acid urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3).

Minhabba li bempedoic acid inaqas is-sintezi tal-kolesterol u possibbilment is-sintezi ta' derivattivi oħra tal-kolesterol meħtieġa għall-iżvilupp normali tal-fetu, Nustendi jista' jikkawża hsara lill-fetu meta jingħata lil nisa tqal. Nustendi għandu jieqaf qabel il-konċepiment jew malli tigi rikonoxxuta t-tqala (ara sezzjoni 4.3).

### Nisa li jistgħu jorġu tqal

Nisa li jistgħu jorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi waqt it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

### Treddigh

Mhux magħruf jekk bempedoic acid/metaboliti jew ezetimibe/metaboliti humiex eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji, in-nisa li jkun qad jiehdu Nustendi m'għandhomx jreddgħu lit-trabi tagħhom. Nustendi hu kontra-indikat waqt treddigh (ara sezzjoni 4.3).

### Fertilità

M'hemmx *data* disponibbli dwar l-effett ta' Nustendi fuq il-fertilità tal-bniedem. Abbażi ta' studji f'animali, ma huwa mistenni l-ebda effett fuq ir-riproduzzjoni jew il-fertilità b'Nustendi (ara sezzjoni 5.3).

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Nustendi għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Waqt is-sewqan ta' vetturi jew thaddim ta' magni, għandu jiġi kkuunsidrat li gie rrapportat sturdament b'bempedoic acid u ezetimibe (ara sezzjoni 4.8).

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni kienu iperurikemija (4.7%) u stitikezza (4.7%).

Fi provi klinici kkontrollati bi placebo miġbura b'bempedoic acid, aktar pazjenti fuq bempedoic acid meta mqabbel ma' trattament bil-placebo waqqfu t-trattament minhabba spażmi fil-muskoli (0.7 % kontra 0.3 %), dijarea (0.5 % kontra < 0.1 %), uġigh fl-estremità (0.4 % kontra 0), u nawsja (0.3 % kontra 0.2 %) għalkemm id-differenzi bejn l-aċidu bempedoic acid u l-placebo ma kinux sinifikanti.

## Lista ta' reazzjonijiet avversi f' tabella

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati b'Nustendi qed jintwerew permezz tas-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza f' tabella 1. Kwalunkwe reazzjoni avversa addizzjonali li giet irrappurtata b'bempedoic acid jew ezetimibe giet ipprezentata wkoll biex tipprovdi profil ta' reazzjonijiet avversi aktar komprensiv għal Nustendi.

Il-frekwenzi huma definiti bhala: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari hafna ( $< 1/10,000$ ); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi**

<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC)</b>	<b>Reazzjonijiet avversi</b>	<b>Kategoriji ta' frekwenza</b>
<b>Reazzjonijiet avversi b'Nustendi</b>		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Anemija Tnaqqis fl-emoglobina	Komuni
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Iperurikemija <sup>a</sup>	Komuni
	Tnaqqis fl-aptit	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament	Komuni
	Ugħigh ta' ras	
Disturbi vaskulari	Ipertensjoni	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Soghla	Komuni
Disturbi gastro-intestinali	Stitikezza Dijarea Ugħigh addominali Nawsja Halq xott Gass Gastrite	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Test tal-funzjoni tal-fwied miżjud <sup>b</sup>	Komuni
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugħigh fid-dahar Spažmi fil-muskoli Mijaġġija Ugħigh fl-estremità Artralġja	Komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Żieda fil-kreatinina fid-demem	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Gheja Asteniya	Komuni
<b>Reazzjonijiet avversi addizzjonali b'bempedoic acid</b>		
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Gotta	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fl-aspartate aminotransferase	Komuni
	Żieda fl-alanina aminotransferazi	Mhux komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Żieda fl-urea fid-demem Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari	Mhux komuni



<b>Reazzjonijiet avversi addizzjonali b'ezetimibe</b>		
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Tromboċitopenija	Mhux maghruf
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva, inkluż raxx, urtikarja, anafilassi u anġjoedema	Mhux maghruf
Disturbi psikjatriċi	Dipressjoni	Mhux maghruf
Disturbi fis-sistema nervuża	Paresteżija <sup>c</sup>	Mhux maghruf
Disturbi vaskulari	Fwawar ta' shana	Mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Dispnea	Mhux maghruf
Disturbi gastro-intestinali	Dispepsja Mard tar-rifluss gastroesofagali	Mhux komuni
	Pankreatite	Mhux maghruf
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fl-aspartataminotransferazi Żieda fl-alanina aminotransferazi Żieda fil-gammaglutamyltransferase	Mhux komuni
	Epatite Kolelitjażi Koleċistite	Mhux maghruf
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Prurite <sup>c</sup>	Mhux komuni
	Eritema multiformi	Mhux maghruf
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Żieda fis-CPK fid-demm	Komuni
	Ugħigh fl-ghonq Dgħufija tal-muskoli <sup>c</sup>	Mhux komuni
	Mijopatija/rabdomijolizi	Mhux maghruf
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Ugħigh fis-sider Ugħigh Edema periferali <sup>c</sup>	Mhux komuni

- a. Iperurikemija tinkludi iperurikemija u żieda tal-aċidu uriku  
b. Test tal-funzjoni tal-fwied miżjud tinkludi test tal-funzjoni tal-fwied miżjud u test tal-funzjoni tal-fwied anormali  
c. Reazzjonijiet avversi b'ezetimibe mogħti flimkien ma' statina

### Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Żieda fl-aċidu uriku fis-seru*

Nustendi jżid l-aċidu uriku fis-serum possibbilment minħabba l-inibizzjoni ta' OAT2 tubulari renali minn bempedoic acid (ara sezzjoni 4.5). Żieda medja ta' 0.6 mg/dL (35.7 mikromolu/L) fl-aċidu uriku mqabbla mal-linja bażi ġiet osservata b'Nustendi f'gimgha 12. Iż-żidiet fl-aċidu uriku fis-seru normalment saru fl-ewwel 4 gimghat ta' trattament u rritornaw għal-linja bażi wara li ma twaqqaf it-trattament. Ma kienx hemm rapporti ta' gotta b'Nustendi. Fil-provi kkontrollati bi placebo miġbura ta' bempedoic acid, il-gotta ġiet irrappurtata f'1.4 % tal-pazjenti ttrattati b'bempedoic acid u 0.4 % tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Fiż-żewġ gruppi ta' trattament, il-pazjenti li rrapportaw il-gotta kienu aktar probabbli li kellhom storja medika ta' gotta u/jew livelli fil-linja bażi ta' aċidu uriku oghla mill-ULN (ara sezzjoni 4.4).

#### *Effetti fuq il-kreatinina tas-seru u n-nitroġenu tal-urea fid-demm*

Nustendi jżid il-kreatinina tas-seru u l-BUN. Żieda medja ta' 0.02 mg/dL (1.8 mikromoli/L) fl-kreatinina tas-seru u żieda medja ta' 2.7 mg/dL (1.0 mmol/L) fil-BUN meta mqabbel mal-linja bażi ġiet osservata b'Nustendi f'gimgha 12. Iż-żidiet fil-kreatinina tas-seru u l-BUN normalment sehew fl-ewwel 4 gimghat ta' trattament, baqghu stabbli, u reġghu lura għal-linja bażi wara t-twaqqif tat-terapija.

Iż-żidiet osservati fil-kreatinina tas-seru jistgħu jiġu assoċjati ma' inibizzjoni ta' bempedoic acid tas-sekrezzjoni tubulari renali dipendenti fuq l-OAT2 (ara sezzjoni 4.5), li tirrappreżenta interazzjoni ta' substrat endoġenu ta' mediċina, u ma tidhirx li tindika aggravar tal-funzjoni tal-kliwi. Dan l-effett għandu jiġi kkunsidrat meta jiġu interpretati l-bidliet fit-tnehhija tal-kreatinina stmata fil-pazjenti fuq terapija b'Nustendi, b'mod partikolari f'pazjenti b'kundizzjonijiet mediċi jew li jirċievu prodotti mediċinali li jehtiegu monitoraġġ tat-tnehhija tal-kreatinina stmata.

#### *Żidiet fl-enzimi tal-fwied*

Ġew irrappurtati żidiet fit-transaminase tal-fwied (AST u/jew ALT) ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  f'2.4 % tal-pazjenti ttrattati b'Nustendi meta mqabbla ma' hadd mill-pazjenti fuq il-plaċebo. F'erba' provi kliniċi kkontrollati ta' bempedoic acid, l-inċidenza ta' żidiet ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) fil-livelli ta' transaminase tal-fwied (AST u/jew ALT) kienet ta' 0.7 % għal pazjenti ttrattati b'bempedoic acid u 0.3 % għal plaċebo. Fi provi ta' kombinazzjoni kliniċi kkontrollati ta' ezetimibe mibdi flimkien ma' statina, l-inċidenza ta' żidiet konsekuttivi ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) fil-livelli ta' transaminase tal-fwied kienet ta' 1.3 % għal pazjenti ttrattati b'ezetimibe mogħtija mal-istatini u 0.4 % għall-pazjenti ttrattati bl-istatini biss. Iż-żidiet fit-transaminases b'bempedoic acid jew ezetimibe ma kinux assoċjati ma' evidenza oħra ta' disfunzjoni tal-fwied (ara sezzjoni 4.4).

#### *Emoglobina mnaqqsa*

Fil-provi kkontrollati bi plaċebo miġbura ta' bempedoic acid, ġie osservat tnaqqis fl-emoglobina mil-linja bażi ta'  $\geq 20 \text{ g/L}$  u <limitu aktar baxx normali (LLN) f'4.6 % tal-pazjenti fil-grupp ta' bempedoic acid mqabbel ma' 1.9 % tal-pazjenti fuq il-plaċebo. Ġie rrapportat tnaqqis akbar minn 50 g/L u < LLN fl-emoglobina b'rati simili fil-gruppi ta' bempedoic acid u ta' plaċebo (0.2 % kontra 0.2 %, rispettivament). It-tnaqqis fl-emoglobina normalment seħħ fl-ewwel 4 ġimghat ta' trattament u rritorna għal-linja bażi wara t-twaqqif tat-trattament. Fost il-pazjenti li kellhom valuri normali ta' emoglobina fil-linja bażi, 1.4 % fil-grupp ta' bempedoic acid u 0.4 % fil-grupp tal-plaċebo esperjenzaw valuri tal-emoglobina ta' inqas minn LLN waqt li kienu fuq it-trattament. L-anemija ġiet irrappurtata f'2.5 % tal-pazjenti ttrattati b'bempedoic acid u 1.6 % tal-pazjenti ttrattati bi plaċebo.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rapportar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi ttrattat b'mod sintomatiku, u għandhom jinbdew miżuri ta' appoġġ kif meħtieġ.

#### *Bempedoic acid*

Inghataw doži sa 240 mg/jum (1.3 darbiet id-doża rakkomandata approvata) fi provi kliniċi mingħajr ebda evidenza ta' tossiċità li tillimita d-doża. L-ebda avveniment avvers ma ġie osservat fi studji dwar l-annimali fi skoperturi sa 14-il darba oġhla minn dawk f'pazjenti ttrattati b'bempedoic acid b'180 mg darba kuljum.

#### *Ezetimibe*

Fi studji kliniċi, l-ġhoti ta' ezetimibe, 50 mg/jum lil 15-il individwu b'saħħithom sa 14-il jum, jew 40 mg/jum lil 18-il pazjent b'iperkolesterolemija primarja sa 56 jum, ma rriżultax f'żieda fir-rata ta' avvenimenti avversi. Fl-annimali, ma ġiet osservata l-ebda tossiċità wara doži orali uniċi ta' 5000 mg/kg ta' ezetimibe fil-firien u l-ġrieden u 3000 mg/kg fil-klieb.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: <mhux assenjat>, Kodiċi ATC: <mhux assenjat>

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Nustendi fih bempedoic acid u ezetimibe, żewġ komposti li jnaqqsu l-LDL-C b'mekkaniżmi ta' azzjoni komplimentari. Nustendi jnaqqas l-LDL-C għolja permezz ta' inibizzjoni doppja tas-sintezi tal-kolesterol fil-fwied u assorbiment tal-kolesterol fil-musrana.

#### *Bempedoic acid*

Bempedoic acid huwa inibitur ta' adenosine triphosphate-citrate lyase (ACL), li jbaxxi l-LDL-C permezz ta' inibizzjoni tas-sintezi tal-kolesterol fil-fwied. ACL hija enzima upstream ta' 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase fil-mogħdija ta' bijosintezi tal-kolesterol. Bempedoic acid jehtieg l-attivazzjoni ta' koenzimaA (CoA) permezz ta' sintetazi 1 ta' acyl-CoA ta' katina twila (ACSVL1) għal ETC-1002-CoA. ACSVL1 hija espressa primarjament fil-fwied u mhux fil-muskolu skelettriku. L-inibizzjoni tal-ACL permezz ta' ETC-1002-CoA tirriżulta f'sintezi mnaqqsa ta' kolesterol fil-fwied u tbaxxi l-LDL-C fid-demm permezz ta' żieda fir-rispons tar-riċetturi ta' lipoproteina ta' densità baxxa. Barra minn hekk, l-inibizzjoni ta' ACL permezz ta' ETC-1002-CoA tirriżulta f'soppressjoni konkomitanti ta' bijosintezi tal-aċidi xaħmin tal-fwied.

#### *Ezetimibe*

Ezetimibe jnaqqas il-kolesterol fid-demm billi jinibixxi l-assorbiment tal-kolesterol mill-musrana ż-żghira. Intwera li l-mira molekulari ta' ezetimibe hija t-trasportatur tal-isteroli, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), li huwa involut fl-assorbiment intestinali tal-kolesterol u l-fitosteroli. L-ezetimibe tillokalizza fuq id-dawra ta' barra f'forma ta' pinzell tal-musrana ż-żghira u tinibixxi l-assorbiment tal-kolesterol, u dan iwassal għal tnaqqis fil-konsenja tal-kolesterol intestinali fil-fwied.

#### Effetti farmakodinamiċi

L-għoti ta' bempedoic acid u ezetimibe wahdu u flimkien ma' prodotti mediċinali ohra li jimmodifikaw il-lipidi jnaqqas il-LDL-C, kolesterol ta' lipoproteina ta' densità mhux għolja (mhux HDL-C), apolipoproteina B (apo B), u kolesterol totali (TC) f'pazjenti b'iperkolesterolemija jew dislipidemija mħallta.

Minhabba li pazjenti b'dijabete huma f'riskju oghla għal mard kardjovaskolari aterosklerotiku, il-provi kliniċi ta' bempedoic acid kienu jinkludu pazjenti bid-dijabete mellitus. Fost is-subsett ta' pazjenti bid-dijabete, ġew osservati livelli aktar baxxi ta' HbA1c meta mqabbla mal-plaċebo (medja ta' 0.2 %). F'pazjenti mingħajr dijabete, ma ġiet osservata l-ebda differenza fl-HbA1c bejn bempedoic acid u l-plaċebo u ma kien hemm l-ebda differenza fir-rati ta' ipoglicemija.

#### *Elettrofizjoloġija tal-qalb*

Saret prova ta' QT għal bempedoic acid. B'doża ta' 240 mg (1.3 darbiet id-doża rakkomandata approvata), bempedoic acid ma jtawwalx l-intervall tal-QT sa kwalunkwe punt klinikament rilevanti.

L-effett ta' ezetimibe jew il-kors ta' kombinazzjoni ta' Nustendi fuq l-intervall QT ma ġiex evalwat.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

Ezetimibe 10 mg wera li jnaqqas il-frekwenza ta' avvenimenti kardjovaskulari. L-effett ta' bempedoic acid fuq il-morbidità kardjovaskolari u l-mortalità ma ġiex determinat.

L-effikaċja ta' Nustendi ġiet ivvalutata f'analizi tas-sensittività ta' 301 pazjent li rċewew trattament fl-Istudju 1002-053. Din l-analizi eskcludiet id-*data* kollha minn 3 siti (81 pazjent) minhabba nuqqas ta' konformità sistematika tal-pazjent mal-erba' trattamenti kollha. L-istudju kien ta' erba' ferghat,

b' diversi ċentri, randomizzat, double-blind, ta' grupp parallel, bi prova ta' 12-il ġimgha f' pazjenti b' riskju kardjovaskulari għoli u iperlipidemija. Pazjenti randomizzati 2:2:2:1, irċewew jew Nustendi oralment b' doża ta' 180 mg/10 mg kuljum (n=86), bempedoic acid 180 mg kuljum (n=88), ezetimibe 10 mg kuljum (n=86), ezetimibe ta' mg kuljum (n =), jew plaċebo darba kuljum (n=41) bhala zieda ma' terapija bl-istati massima ttollerata. It-terapija bl-istatini massima ttollerata tista' tinkludi korsijiet ta' statini għajr għal dożaġġ ta' kuljum jew l-ebda statina. Il-pazjenti ġew stratifikati skont ir-riskju kardjovaskulari u l-intensità tal-istatina fil-linja bażi. Il-pazjenti fuq simvastatin 40 mg kuljum jew oghla ġew esklużi mill-prova.

Id-demografika u l-karatteristiċi tal-linja bażi kienu bbilancjati bejn il-fergħat ta' trattament. B' mod ġenerali, l-età medja fil-linja bażi kienet ta' 64 sena (medda: 30 sa 87 sena), 50 % kellhom ≥ 65 sena, 50 % kienu nisa, 81 % Bojod, 17 % kienu Suwed, 1 % Asjatiċi, u 1 % oħrajn. Meta saret ir-randomizzazzjoni, 61 % tal-pazjenti fuq Nustendi, 69 % tal-pazjenti fuq bempedoic acid, 63 % tal-pazjenti fuq ezetimibe u 66 % tal-pazjenti fuq il-plaċebo rċewew terapija bi statini, 36 % tal-pazjenti fuq Nustendi, 35 % tal-pazjenti fuq bempedoic acid, 29 % tal-pazjenti fuq ezetimibe u 41 % tal-pazjenti fuq il-plaċebo kienu qed jirċievu terapija bi statini ta' intensità għolja. Il-medja tal-linja bażi tal-LDL-C kienet 149.7 mg/dL (3.9 mmol/L). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (94 %) lestew l-istudju.

Nustendi naqqas b' mod sinifikanti l-LDL-C mil-linja bażi sa ġimgha 12 meta mqabbel mal-plaċebo (-38.0%; 95% CI: -46.5%, -29.6%; p < 0.001). L-effetti massimi tat-tnaqqis tal-LDL-C ġew osservati sa mill-ġimgha 4 u l-effikaċja nżammet matul il-prova kollha. Nustendi naqqas ukoll b' mod sinifikanti mhux-HDL-C, apo B, u TC (ara tabella 2).

**Tabella 2: L-effetti ta' trattament ta' Nustendi fuq il-parametri tal-lipidi f' pazjenti b' riskju kardjovaskulari għoli u iperlipidemija fuq korsijiet ta' statini tal-isfond (bidla medja % mil-linja bażi sa ġimgha 12)**

	<b>Nustendi 180 mg/10 mg n=86</b>	<b>Bempedoic acid 180 mg n=88</b>	<b>Ezetimibe 10 mg n=86</b>	<b>Plaċebo n=41</b>
LDL-C, n	86	88	86	41
LS Medju (SE)	-36.2 (2.6)	-17.2 (2.5)	-23.2 (2.2)	1.8 (3.5)
mhux-HDL-C, n	86	88	86	41
LS Medju (SE)	-31.9 (2.2)	-14.1 (2.2)	-19.9 (2.1)	1.8 (3.3)
apo B, n	82	85	84	38
LS Medju (SE)	-24.6 (2.4)	-11.8 (2.2)	-15.3 (2.0)	5.5 (3.0)
TC, n	86	88	86	41
LS Medju (SE)	-26.4 (1.9)	-12.1 (1.8)	-16.0 (1.6)	0.7 (2.5)

apo B=apolipoproteina B; CI=intervall ta' kunfidenza; HDL-C=kolesterol b' lipoproteina ta' densità għolja, LDL C=kolesterol b' lipoproteina ta' densità baxxa; LS=l-inqas kwadri; TC=kolesterol totali.  
Statini ta' sfond: atorvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin.

#### *Għoti ta' bempedoic acid fi sfond ta' terapija b' ezetimibe*

L-istudju 1002-048 kien prova b' diversi ċentri, randomizzata, double-blind, ikkontrollata bi plaċebo ta' 12-il ġimgha, li evalwat l-effikaċja ta' bempedoic acid kontra l-plaċebo fit-tnaqqis LDL-C meta jizdied ma' ezetimibe f' pazjenti b' LDL-C għolja li kellha storja ta' intolleranza għall-istatini u ma setgħux jittolleraw aktar mid-doża tal-bidu l-aktar baxxa approvata ta' statina. Il-prova kienet tinkludi 269 pazjent randomizzati 2:1 biex jirċievu jew bempedoic acid (n=181) jew plaċebo (n=88) bhala zieda ma' ezetimibe 10 mg kuljum għal 12-il ġimgha.

B' mod ġenerali, l-età medja fil-linja bażi kienet ta' 64 sena (medda: 30 u 86 sena), 55 % kellhom ≥ 65 sena,

61 % kienu nisa, 89 % Bojod, 8 % kienu Suwed, 2 % Asjatiċi, u 1 % kienu oħrajn. Il-LDL-C tal-linja bażi medja kienet 127.6 mg/dL (3.3 mmol/L). Meta saret ir-randomizzazzjoni, 33 % tal-pazjenti fuq bempedoic acid kontra 28 % fuq placebo kienu qed jirċievu terapija bi statini f' dozi anqas minn jew daqs id-dozi l-aktar baxxi approvati. L-ghoti ta' bempedoic acid lil pazjenti fuq terapija ta' sfond b'ezetimibe naqqas b' mod sinifikanti l-LDL-C mil-linja bażi sa ġimgħa 12 meta mqabbel mal-placebo u ezetimibe ( $p < 0.001$ ). L-ghoti ta' bempedoic acid ma' terapija ta' sfond b'ezetimibe naqqset ukoll b' mod sinifikanti mhux-HDL-C, apo B, u TC (ara tabella 3).

**Tabella 3: L-effetti ta' trattament ta' bempedoic acid meta mqabbel ma' placebo f'pazjenti intolleranti għall-istatini fuq terapija ta' sfond b'ezetimibe (bidla perċentwali medja mil-linja bażi sa ġimgħa 12)**

	Studju 1002-048 (N=269)	
	Bempedoic acid 180 mg + Ezetimibe ta' Sfond 10 mg n=181	Placebo + Ezetimibe ta' Sfond 10 mg n=88
LDL-C <sup>a</sup> , n	175	82
LS Medju	-23.5	5.0
mhux-HDL-C <sup>a</sup> , n	175	82
LS Medju	-18.4	5.2
apo B <sup>a</sup> , n	180	86
LS Medju	-14.6	4.7
TC <sup>a</sup> , n	176	82
LS Medju	-15.1	2.9

apo B=apolipoproteina B; CI=intervall ta' kunfidenza; HDL-C=kolesterol b'lipoproteina ta' densità għolja; LDL C=kolesterol b'lipoproteina ta' densità baxxa; LS=l-inqas kwadri; TC=kolesterol totali.

Statini ta' sfond: atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin

a. Il-bidla perċentwali mil-linja bażi giet analizzata billi ntuzat analiżi ta' kovarjanza (ANCOVA), bit-trattament u l-istrati ta' randomizzazzjoni bhala fatturi u l-parametru tal-lipidi tal-linja bażi bhala kovarjat.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-rizultati tal-istudji b' Nustendi f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' kolesterol għoli (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment

#### *Nustendi*

Il-bijodisponibbiltà tal-pilloli ta' Nustendi kienet simili meta mqabbla ma' dik tal-pilloli individwali, mogħtija flimkien. Il-valuri  $C_{max}$  għal bempedoic acid u l-metabolit attiv tiegħu (ESP15228) kienu simili bejn il-formulazzjonijiet, iżda l-valuri  $C_{max}$  ta' ezetimibe u ezetimibe glucuronide kienu madwar 13 % u 22 % aktar baxxi, rispettivament, għal Nustendi meta mal-pilloli individwali, mogħtija flimkien. Meta wiehed iqis id-daqs globali simili tal-esponiment ta' ezetimibe u glukuronid ta' ezetimibe (kif imkejje mill-AUC),  $C_{max}$  22 % aktar baxx aktarx mhuwiex klinikament sinifikanti.

L-ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti ma dehret meta ezetimibe ngħata flimkien ma' bempedoic acid. L-AUC u  $s-C_{max}$  ta' ezetimibe totali (ezetimibe u l-forma tal-glukuronid tiegħu) u ezetimibe glucuronide żdiedu b' madwar 1.6 u 1.8 darbiet, rispettivament, meta ttiehdet doża waħda ta' ezetimibe ma' bempedoic acid fi stat fiss. Din iż-żieda x'aktarx hija dovuta għall-inibizzjoni ta' OATP1B1 minn bempedoic acid, li tirriżulta f'assorbiment epatiku mnaqqas u sussegwentement eliminazzjoni mnaqqsa tal-glukuronid ta' ezetimibe. Iż-żidiet fl-AUC u fis- $C_{max}$  għal ezetimibe kienu inqas minn 20 %.

### *Bempedoic acid*

Data farmakokinetika tindika li bempedoic acid jiġi assorbit b'hin medjan sa konċentrazzjoni massima ta' 3.5 sigħat meta jinġhata b'hala pilloli ta' Nustendi 180 mg. Il-parametri farmakokinetiċi ta' bempedoic acid huma pprezentati b'hala l-medja tad-[devjazzjoni standard (SD)] sakemm ma jkunx speċifikat mod ieħor. Bempedoic acid jista' jitqies b'hala promediċina li hija attiva b'mod intracelulari minn ACSVL1 sa ETC-1002-CoA. Is- $C_{max}$  u l-AUC fi stat fiss wara għoti ta' hafna dozi f'pazjenti b'iperkolesterolemija kienu 24.8 (6.9) mikrogramma/mL u 348 (120) mikrogrammi h/mL, rispettivament. Il-farmakokinetika ta' bempedoic acid fi stat fiss ġeneralment kienet lineari fuq medda ta' 120 mg sa 220 mg. Ma kien hemm l-ebda tibdil dipendenti fuq iż-żmien fil-farmakokinetika ta' bempedoic acid wara għoti ripetuti bid-doża rakkomandata, u nkiseb bempedoic acid fi stat fiss wara 7 ijiem. Il-proporzjon ta' akkumulazzjoni medju ta' bempedoic acid kien bejn wieħed u ieħor 2.3 darbiet.

### *Ezetimibe*

Wara l-għoti orali, ezetimibe jiġi assorbit malajr u kkonjugat b'mod estensiv għal glukuronid fenoliku attiv farmakoloġikament (ezetimibe-glucuronide). Is- $C_{max}$  medja sseħħ fi żmien 1 sa sagħtejn għal ezetimibe-glucuronide u 4 sa 12-il siegħa għal ezetimibe. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' ezetimibe ma tistax tiġi determinata billi l-kompost huwa virtwalment insolubbli f'mezzi milwiema adatti għall-injezzjoni. Ezetimibe jgħaddi minn ċiklar enteroepatiku estensiv, jistgħu jiġu osservati hafna livelli massimi ta' ezetimibe.

### *Effett tal-ikel*

Wara l-għoti ta' Nustendi b'kolazzjon b'hafna xaham u hafna kaloriji f'individwi b'saħħithom, l-AUC għal bempedoic acid u ezetimibe kienu komparabbli għall-istat sajjem. Meta mqabbel mal-istat sajjem, l-istat magħluf irriżulta fi tnaqqis ta' 30 % u 12 % fis- $C_{max}$  ta' bempedoic acid u ezetimibe, rispettivament. Meta mqabbel mal-istat sajjem, l-istat magħluf irriżulta fi tnaqqis ta' 12 % u ta' 42 % fl-AUC u fis- $C_{max}$  ta' ezetimibe glucuronide, rispettivament. Dan l-effett tal-ikel mhux meqjus b'hala klinikament sinifikanti.

### Distribuzzjoni

#### *Bempedoic acid*

Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni (V/F) ta' bempedoic acid kien ta' 18 L. L-irbit tal-proteina tal-plażma ta' bempedoic acid, il-glukuronid tiegħu u l-metabolit attiv tiegħu, ESP15228, kienu 99.3 %, 98.8 % u 99.2 %, rispettivament. Bempedoic acid ma jinqasamx f'ċelloli ħomor tad-demem.

#### *Ezetimibe*

Ezetimibe u ezetimibe-glucuronide huma marbutin 99.7 % u 88 % sa 92 % mal-proteini tal-plażma tal-bniedem, rispettivament.

### Bijotrasformazzjoni

#### *Bempedoic acid*

Studji ta' interazzjoni metabolika *in vitro* jissuggerixxu li bempedoic acid, kif ukoll il-metabolit attiv tiegħu u l-forom tal-glukuronid ma jiġux metabolizzati minn u ma jinibixxux jew ma jinduċux l-enzimi taċ-ċitokromu P450.

Ir-rotta primarja tal-eliminazzjoni għal bempedoic acid hija permezz tal-metabolizmu għall-acyl glucuronide. Bempedoic acid jiġi wkoll ikkonvertit b'mod reversibbli f'metabolit attiv (ESP15228) abbazi ta' attività ta' aldo-keto reductase li ġiet osservata *in vitro* mill-fwied tal-bniedem. Il-proporzjon tal-AUC fil-plażma medja tal-metabolit/medicina oriġinarja għal ESP15228 wara l-għoti ta' doża ripetuta kien ta' 18 % u baqa' kostanti matul iż-żmien. Kemm bempedoic acid kif ukoll ESP15228 jiġu kkonvertiti f'konjugati tal-glukuronid mhux attivi *in vitro* permezz ta' UGT2B7. Bempedoic acid, ESP15228 u l-forom kongugati rispettivi tagħhom instabu fil-plażma b'bempedoic acid li ammonta għall-maġġoranza (46 %) tal-AUC<sub>0-48h</sub> u l-glukuronid tiegħu huwa it-tieni l-aktar

prevalenti (30 %). ESP15228 u l-glukuronid tiegħu rrapprezentaw 10 % u 11 % tal-AUC<sub>0-48h</sub> fil-plażma, rispettivament.

Is-C<sub>max</sub> u l-AUC fi stat fiss tal-metabolit attiv ekwipotenti (ESP15228) ta' bempedoic acid f'pazjenti b'iperkolesterolemija kienu 3.0 (1.4) mikrogramma/mL u 54.1 (26.4) mikrogramma h/mL, rispettivament. ESP15228 x'aktarx li għamel kontribut żgħir għall-attività klinika generali ta' bempedoic acid abbażi ta' esponiment sistemiku u proprjetajiet farmakokinetiċi.

#### *Ezetimibe*

Fi studji prekliniċi, intwera li ezetimibe ma jikkawżax enzimi metabolizzanti tal-medicina taċ-ċitokromu P450. Ma giet osservata l-ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti bejn ezetimibe u l-medicini magħrufa li jiġu metabolizzati minn ċitokromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, u 3A4, jew N-acetyltransferase. Ezetimibe jiġi metabolizzat primarjament fil-musrana ż-żgħira u l-fwied permezz tal-konjugazzjoni tal-glukuronid (reazzjoni ta' fażi II) b'eskrezzjoni biljari sussegwenti. Ġie osservat metabolizmu ossidattiv minimu (reazzjoni ta' fażi I) fl-ispeċijiet kollha evalwati. Ezetimibe u ezetimibe-glucuronide huma l-komposti ewlenin derivati mill-medicina li nstabu fil-plażma, li jikkostitwixxu bejn wieħed u ieħor 10 % sa 20 % u 80 % sa 90 % tal-medicina totali fil-plażma, rispettivament. Kemm ezetimibe kif ukoll ezetimibe-glucuronide jiġu eliminati bil-mod mill-plażma b'evidenza ta' riċiklaġġ enteroepatiku sinifikanti.

#### Eliminazzjoni

##### *Bempedoic acid*

It-tneħħija fl-istat fiss (CL/F) ta' bempedoic acid determinata minn analiżi tal-popolazzjoni PK f'pazjenti b'iperkolesterolemija kienet ta' 12.1 mL/min wara dożaġġ ta' darba kuljum; it-tneħħija mill-kliwi ta' bempedoic acid mhux mibdul kienet tirrappreżenta inqas minni 2 % tat-tneħħija totali. In-nofs haġja (SD) medja għal bempedoic acid fil-bnedmin kienet 19 (10) sigħat fi stat fiss.

Wara għoti orali wieħed ta' 240 mg ta' bempedoic acid (1.3 darbiet id-doża rakkomandata approvata), 62.1 % tad-doża totali (bempedoic acid u l-metaboliti tiegħu) giet irkuprata fl-awrina, primarjament bhala l-konjugat acyl glucuronide ta' bempedoic acid, u 25.4 % giet irkuprata fl-ippurgar. Inqas minn 5 % tad-doża mogħtija giet eliminata bhala bempedoic acid mhux mibdul fl-ippurgar u fl-awrina flimkien.

##### *Ezetimibe*

Wara għoti orali ta' 14C-ezetimibe (20 mg) lil individwi bnedmin, it-total ta' ezetimibe (ezetimibe u ezetimibe-glucuronide) ammonta għal madwar 93 % tar-radjoattività totali fil-plażma. Madwar 78 % u 11 % tar-radjoattività mogħtija ġew irkuprati fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament, fuq perjodu ta' ġbir ta' 10 ijiem. Wara 48 siegħa, ma kienx hemm livelli li setgħu jiġu identifikati ta' radjoattività fil-plażma. In-nofs haġja għal ezetimibe u ezetimibe-glucuronide hija madwar 22 siegħa.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Indeboliment tal-kliwi*

##### *Bempedoic acid*

Il-farmakokinetika ta' bempedoic acid giet evalwata f'analizi tal-popolazzjoni PK imwettqa fuq *data* migbura mill-provi kliniċi kollha (n=2,261) biex tiġi vvalutata l-funzjoni tal-kliwi fuq l-AUC fi stat fiss ta' bempedoic acid u fi studju farmakokinetiku ta' doża waħda f'individwi bi gradi li varjaw tal-funzjoni tal-kliwi. Meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali, l-esponimenti medji għal bempedoic acid kienu oghla f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif jew moderat b' 1.4 darbiet (90 % PI: 1.3, 1.4) u 1.9 darbiet (90% PI: 1.7, 2.0), rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

Hemm informazzjoni limitata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever; fi studju ta' doża waħda, l-AUC ta' bempedoic acid żdiedet b'2.4 darbiet f'pazjenti (n=5) b'indeboliment tal-kliwi sever

(eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) meta mqabbel ma' dawk b'funzjoni tal-kliewi normali. Studji kliniċi ta' Nustendi ma inkludewx pazjenti b'ESRD fuq dijalizi (ara sezzjoni 4.4).

#### Ezetimibe

Wara doża waħda ta' 10 mg ta' ezetimibe f'pazjenti b'marda tal-kliewi severa (n=8; CrCl medja ≤ 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), l-AUC medja għal ezetimibe totali żdiedet b'madwar 1.5 darbiet, meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom (n=9). Dan ir-riżultat mhuwiex ikkunsidrat bħala klinikament sinifikanti. Pazjent ieħor f'dan l-istudju (wara t-trapjant tal-kliewi u li rċieva bosta prodotti mediċinali, inkluz ciclosporin) kellu esponiment ta' 12-il darba akbar għal ezetimibe totali.

#### *Indeboliment tal-fwied*

Nustendi mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever minhabba l-effetti mhux magħrufa ta' zieda fl-esponiment għal ezetimibe.

#### Bempedoic acid

Il-farmakokinetika ta' bempedoic acid u l-metabolit tiegħu (ESP15228) giet studjata f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali jew b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat (Child-Pugh A jew B) wara doża waħda (n=8/grupp). Meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali, is-C<sub>max</sub> u l-AUC medji ta' bempedoic acid naqsu bi 11 % u 22 %, rispettivament, f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif u b'14 % u 16 %, rispettivament, f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat. Dan mhuwiex mistenni li jirriżulta f'effikaċja aktar baxxa. Bempedoic acid ma giex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh C).

#### Ezetimibe

Wara doża waħda ta' 10 mg ta' ezetimibe, l-AUC medja għal ezetimibe totali żdiedet bejn wiehed u ieħor 1.7 darbiet f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh A), imqabbla ma' individwi b'saħħithom. Fi studju ta' 14-il jum, ta' hafna doži (10 mg kuljum) f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B), l-AUC medja għal ezetimibe totali żdiedet bejn wiehed u ieħor 4 darbiet f'Jum 1 u Jum 14 meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom.

#### *Popolazzjonijiet speċjali oħra*

#### Bempedoic acid

Mill-3,621 pazjent ittrattati b'bempedoic acid fl-istudji kkontrollati bi placebo, 2,098 (58 %) kellhom > 65 sena. Ma giet osservata l-ebda differenza globali fis-sigurtà jew fl-effikaċja bejn dawn il-pazjenti u pazjenti iżgħar.

Il-farmakokinetika ta' bempedoic acid ma kinitx affettwata mill-età, mis-sess jew mir-razza. Il-piż tal-gisem kien kovarjabbli statistikament sinifikanti. L-aktar kwartil baxx tal-piż tal-gisem (< 73 kg) kien assoċjat ma' esponiment akbar ta' madwar 30 %. Iż-żieda fl-esponiment ma kinitx klinikament sinifikanti u mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża abbażi tal-piż.

#### Ezetimibe

#### *Ġerjatrija*

Fi studju b'hafna doži b'ezetimibe li ngħata 10 mg darba kuljum għal 10 ijiem, il-konċentrazzjonijiet tal-plażma għal ezetimibe totali kienu madwar darbtejn oghla aktar f'individwi b'saħħithom akbar fl-età (≥ 65 sena) meta mqabbla ma' individwi iżgħar. It-tnaqqis tal-LDL-C u l-profil tas-sigurtà huma komparabbli bejn l-anzjani u individwi iżgħar fl-età ttrattati b'ezetimibe.

#### *Sess*

Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma għal ezetimibe totali huma ftit oghla (madwar 20 %) fin-nisa milli fl-irġiel. It-tnaqqis tal-LDL-C u l-profil tas-sigurtà huma komparabbli bejn l-irġiel u n-nisa ttrattati b'ezetimibe.



### 5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

#### Nustendi

L-ghoti flimkien ta' bempedoic acid b'dozi ta' ezetimibe fil-firien b'esponimenti totali sistemici > 50 darba l-esponiment kliniku tal-bniedem ma bidilx il-profil tossikologiku ta' jew bempedoic acid jew ta' ezetimibe. Bempedoic acid flimkien ma' ezetimibe ma bidilx l-effetti fuq il-profil tal-iżvilupp embrijufetali ta' bempedoic acid jew ezetimibe.

#### Bempedoic acid

Il-batterija standard ta' studji dwar il-ġenotossicità ma identifikat l-ebda potenzjal mutaġeniku jew klastoġeniku ta' bempedoic acid. Fi studji ta' karċinoġenicità għal tul il-hajja fir-roditori, bempedoic acid zied l-inċidenza ta' tumuri follikulari epatoċellulari u tal-glandola tat-tirojde f'firien irġiel u tumuri epatoċellulari fi grieden irġiel. Minhabba li dawn huma tumuri komuni osservati fil-bijoassaġġi ta' tul il-hajja tar-roditori u l-mekkanizmu għat-tumuriġenesi huwa sekondarju għal attivazzjoni alfa PPAR speċifika għar-roditori, dawn it-tumuri mhumiex meqjusa bhala li jissarrfu f'riskju għall-bniedem.

Żieda fil-piż tal-fwied u ipertrofija epatoċellulari ġew osservati fil-firien biss u treġġghu parzjalment wara l-irkupru ta' xahar  $b' \geq 30$  mg/kg/jum jew 4 darbiet l-esponiment fil-bnedmin b'180 mg. Ġew osservati bidliet reversibbli, mhux avversi fil-parametri tal-laboratorju li jindikaw dawn l-effetti epatici, tnaqqis fiċ-ċelloli ħomor tad-demem u l-parametri tal-koagulazzjoni, u zidiet fin-nitroġenu fl-urea u fil-kreatinina fiż-żewġ speċi bid-dozi ttollerati. In-NOAEL għal rispons avvers fl-istudji kronici kien ta' 10 mg/kg/jum u 60 mg/kg/jum assoċjat mal-esponimenti inqas minn u 15-il darba l-esponiment fil-bniedem b'180 mg fil-firien u fix-xadini, rispettivament.

Bempedoic acid ma kienx teratoġeniku jew tossiku għall-embrijuni jew feti fi fniek tqal b'dozi sa 80 mg/kg/jum jew 12-il darba l-esponiment sistemiku fil-bnedmin b'180 mg. Il-firien tqal li nġataw bempedoic acid b'10, 30, u 60 mg/kg/jum waqt l-organogenezi kellhom tnaqqis fin-numru ta' feti vijabbli u tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu  $b' \geq 30$  mg/kg/jum jew 4 darbiet l-esponiment sistemiku fil-bnedmin b'180 mg. Giet osservata zieda fl-inċidenza ta' sejbiet skeletriċi tal-fetu (skapula u kustilji mgħawġin) bid-dozi kollha, b'esponiment aktar b'axxi mill-esponiment sistemiku fil-bnedmin b'180 mg. Fi studju tal-iżvilupp qabel u wara t-twelid, firien tqal li nġataw bempedoic acid b'5, 10, 20 u 30 mg/kg/jum tul it-tqala u t-treddiġh kellhom effetti materni avversi  $b' \geq 20$  mg/kg/jum u tnaqqis fin-numru ta' żgħar hajjin u fis-sopravivenza taż-żgħar, fit-*tkabbir* taż-żgħar u fit-*tagħlim* u l-memorja  $b' \geq 10$  mg/kg/jum, b'esponimenti tal-omm ta' 10 mg/kg/jum, inqas mill-esponiment fil-bnedmin b'180 mg.

L-ghoti ta' bempedoic acid lil firien maskili u femminili qabel it-tgħammir u permezz tal-jum tal-ġestazzjoni 7 fin-nisa rriżulta f'bidliet fiċ-ċiklicità estruża, għadd imnaqqas ta' corpora lutea u impjanti  $b' \geq 30$  mg/kg/jum bl-ebda effett fuq il-fertilità maskili jew femminili jew il-parametri tal-isperma  $b' \geq 60$  mg/kg/kuljum (4 u 9 darbiet l-esponiment sistemiku fil-bnedmin b'180 mg, rispettivament).

#### Ezetimibe

Studji f'annimali dwar it-tossicità kronika ta' ezetimibe ma identifikaw l-ebda organi fil-mira għal effetti tossiċi. Fil-klieb li ġew ittrattati għal erba' ġimgħat b'ezetimibe ( $\geq 0.03$  mg/kg/jum), il-koncentrazzjoni ta' kolesterol fil-bili ċistika żdiedet b'fattur ta' 2.5 sa 3.5. Madankollu, fi studju ta' sena fi klieb mogħtija dozi sa 300 mg/kg/jum ma giet osservata l-ebda zieda fl-inċidenza ta' kolelitjażi jew effetti oħra epatobiljari. Is-sinifikanza ta' din id-*data* għall-bnedmin mhijiex magħrufa. Riskju litoġeniku assoċjat mal-użu terapewtiku ta' ezetimibe ma jistax jiġi eskluż.

Fi studji ta' għoti flimkien b'ezetimibe u statini, l-effetti tossiċi osservati kienu essenzjalment dawk tipikament assoċjati mal-istatini. Uħud mill-effetti tossiċi kienu aktar qawwija milli kien osservat waqt it-ttrattament bi statini biss. Dan huwa attribwit għal interazzjonijiet farmakokinetiċi u

farmakodinamiċi fit-terapija ta' għoti flimkien. Il-mijopatiji sehhew fil-firien biss wara esponiment għal dozi li kienu diversi drabi oghla mid-doża terapewtika tal-bniedem (madwar 20 darba l-livell tal-AUC għall-istatini u 500 sa 2,000 darba l-livell tal-AUC għall-metaboliti attivi).

F'serje ta' assaġġi *in vivo* u *in vitro*, ezetimibe, mogħti waħdu jew mogħti flimkien mal-istatini, ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku. It-testijiet tal-karċinoġeniċità fuq perjodu ta' żmien twil fuq ezetimibe kienu negattivi.

Ezetimibe ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità tal-firien maskili jew femminili, u lanqas ma nstab li kien teratoġeniku fil-firien jew fniek, u lanqas ma affettwa l-iżvilupp ta' qabel it-twelid jew ta' wara t-twelid. Ezetimibe qasam il-barriera plaċentali f'firien u fniek tqal li ngħataw hafna dozi ta' 1,000 mg/kg/jum. L-għoti flimkien ta' ezetimibe u statini ma kienx teratoġeniku fil-firien. Fi fniek tqal ġie osservat numru żgħir ta' deformitajiet skeletriċi (vertebri toraċiċi u kawdali fużati, numru mnaqqas ta' vertebri kawdali). L-għoti flimkien ta' ezetimibe ma' lovastatin irriżulta f'effett letali għall-embrijuni.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate  
Microcrystalline cellulose (E460)  
Sodium starch glycolate (grad tat-Tip A)  
Hydroxypropyl cellulose (E463)  
Magnesium stearate (E470b)  
Silica, colloidal anhydrous (E551)  
Sodium laurilsulfate (E487)  
Povidone (K30) (E1201)

#### Kisja tal-pillola

Poly(vinyl alcohol) parzjalment idrolizzat (E1203)  
Talc (E553b)  
Titanium dioxide (E171)  
Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)  
Glycerol monocaprylocaprate  
Sodium laurilsulfate (E487)  
Brilliant Blue FCF Aluminium Lake (E133)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

27 xahar

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folji ta' Polyvinyl chloride (PVC)/PCTFE/aluminju.

Daqsijiet tal-pakketti ta' 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 jew 100 pillola miksija b'rita.

Folji tal-polivinil tal-klorin (PVC)/PCTFE/aluminju perforati b'doża ta' unità.

Daqsijiet tal-pakketti ta' 10 x 1, 50 x 1 jew 100 x 1 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 Munich

Il-Germanja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1424

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27/03/2020

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Il-Germanja

Piramal Healthcare UK Limited  
Whalton Road  
Northumberland  
Morpeth  
NE61 3YA  
Ir-Renju Unit

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq irid jissottometti PSUR għall-prodott fi żmien sitt xhur wara l-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Nustendi 180 mg/10 mg pilloli miksijin b'rita  
bempedoic acid/ezetimibe

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 180 mg ta' bempedoic acid u 10 mg ta' ezetimibe.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksijin b'rita

10 pillola miksijin b'rita

14-il pillola miksija b'rita

28 pillola miksijin b'rita

30 pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita

90 pillola miksijin b'rita

98 pillola miksijin b'rita

100 pillola miksijin b'rita

10 x 1 pillola miksija b'rita

50 x 1 pillola miksija b'rita

100 x 1 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 Munich  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1424/001 10 pilloli miksijin b'rita  
EU/1/20/1424/007 14-il pillola miksija b'rita  
EU/1/20/1424/002 28 pillola miksijin b'rita  
EU/1/20/1424/003 30 pillola miksijin b'rita  
EU/1/20/1424/008 84 pillola miksijin b'rita  
EU/1/20/1424/004 90 pillola miksijin b'rita  
EU/1/20/1424/005 98 pillola miksijin b'rita  
EU/1/20/1424/006 100 pillola miksijin b'rita  
EU/1/20/1424/009 10 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/20/1424/010 50 x 1 pillola miksija b'rita  
EU/1/20/1424/011 100 x 1 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Nustendi 180 mg/10 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Nustendi 180 mg/10 mg pilloli miksijin b'rita  
bempedoic acid/ezetimibe

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Daiichi Sankyo Europe GmbH

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Nustendi 180 mg/10 mg pillola miksija b'rita bempedoic acid/ezetimibe

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tkun taf kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhum Nustendi u għal xiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Nustendi
3. Kif għandek tiehu Nustendi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Nustendi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhum Nustendi u għal xiex jintuza**

##### **X'inhum Nustendi u kif jaħdem**

Nustendi huwa mediċina li tbaqqi l-livelli ta' kolesterol "ħazin" (imsejjaħ ukoll "kolesterol-LDL"), tip ta' xaħam, fid-demm.

Nustendi fih żewġ sustanzi attivi, li jnaqqsu l-kolesterol b'żewġ modi:

- bempedoic acid inaqqas il-produzzjoni tal-kolesterol fil-fwied u jzid it-tneħħija tal-kolesterol LDL mid-demm;
- ezetimibe jaħdem fl-imsaren tiegħek billi jnaqqas l-ammont ta' kolesterol assorbit mill-ikel.

##### **Għal xiex jintuza Nustendi**

Nustendi jingħata lill-adulti b'iperkolesterolemija primarja jew dislipidemija mħallta, li huma kundizzjonijiet li jikkawżaw livell għoli ta' kolesterol fid-demm. Dan jingħata b'żieda ma' dieta li tnaqqas il-kolesterol.

Nustendi jingħata:

- jekk tkun użajt statina (bħal simvastatin, mediċina użata b'mod komuni li tittratta l-kolesterol għoli) flimkien ma' ezetimibe u dan ma jnaqqasx il-kolesterol-LDL tiegħek b'mod suffiċjenti;
- jekk tkun qed tuza ezetimibe u dan ma jnaqqasx il-kolesterol-LDL tiegħek b'mod suffiċjenti;
- biex jiehu post bempedoic acid u ezetimibe jekk tkun użajt dawn il-mediċini bħala pilloli separati.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Nustendi

### Tihux Nustendi:

- jekk inti allergiku għal bempedoic acid, ezetimibe jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6);
- jekk inti tqila;
- jekk qieghda tredda';
- jekk tiehu aktar minn 40 mg ta' simvastatin kuljum (medicina oħra uzata biex tbaxxi l-kolesterol);
- ma' statina jekk bhalissa għandek problemi fil-fwied.
- Nustendi fih ezetimibe. Meta Nustendi jingħata flimkien ma' statina, għandek taqra wkoll l-informazzjoni relatata ma' ezetimibe fil-Fuljett ta' Tagħrif ta' dik l-istatina specifika.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Nustendi:

- jekk qatt kellek il-gotta;
- jekk għandek mard tal-kliewi sever;
- jekk għandek problemi tal-fwied moderati jew severi. Nustendi mhuwiex rakkomandat f'dan il-każ.

It-tabib tiegħek għandu jagħmel test tad-demem qabel ma tibda tiehu Nustendi ma' statina. Dan biex jiċċekkja kemm qed jahdem tajjeb il-fwied tiegħek.

### Tfal u adolexxenti

Tagħtix Nustendi lil tfal u adolexxenti taht l-età ta' 18-il sena. L-użu ta' Nustendi ma giex studjat f'dan il-grupp ta' età.

### Medicini oħra u Nustendi

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra. B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi medicina(i) li fiha(hom) xi waħda mis-sustanzi attivi li ġejjin:

- atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin (użati biex ibaxxu l-kolesterol u magħrufa bhala statini).  
Ir-riskju ta' mard tal-muskoli jista' jizdied meta tiehu kemm statina kif ukoll Nustendi. Għid lit-tabib tiegħek immedjatement dwar kwalunkwe uġiġh fil-muskoli, irtubija jew dgħufija bla spjegazzjoni.
- bosentan (użat għall-ġestjoni ta' kundizzjoni msejha ipertensjoni tal-arterja pulmonari).
- fimasartan (użat biex jittratta pressjoni għolja tad-demem u insufficjenza tal-qalb).
- asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir (użati biex jittrattaw l-epatite C).
- fenofibrate (użat ukoll biex ibaxxi l-kolesterol).  
Ma hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-effetti tal-użu ta' Nustendi ma' medicini li jnaqqsu l-kolesterol, imsejha fibrati.
- ciclosporin (spiss użat f'pazjenti bi trapjant tal-organi).
- colestyramine (użat ukoll biex ibaxxi l-kolesterol), għaliex jaffettwa l-mod kif jahdem colestyramine.
- medicini għall-prevenzjoni ta' emboli tad-demem, bħal warfarin kif ukoll acenocoumarol, fluindione, u phenprocoumon.

## **Tqala u treddigh**

Tihux din il-medicina jekk inti tqila, qed tipprova tohroġ tqila, jew taħseb li tista' tkun tqila, peress li hemm possibbiltà li tista' tagħmel ħsara lit-tarbija fil-guf. Jekk tohroġ tqila waqt li tkun qed tiehu din il-medicina, ċempel lit-tabib tiegħek immedjatement u ieqaf hu Nustendi.

- **Tqala**

Qabel ma tibda t-trattament, għandek tikkonferma li m'intix tqila u qed tuża kontraċezzjoni effettiva, kif avżat mit-tabib tiegħek. Jekk tuża l-pilloli kontraċettivi u tbat i minn episodju ta' dijarea, jew rimettar li jdum aktar minn jumejn, għandek tuża metodu alternattiv ta' kontraċezzjoni (eż. kondoms, dijaframma) għal 7 ijiem wara li jgħaddu s-sintomi.

Jekk, wara li tkun bdejt it-trattament b'Nustendi, inti tiddeċiedi li tixtieq tohroġ tqila, għid lit-tabib tiegħek, peress li t-trattament tiegħek ikun irid jinbidel.

- **Treddigh**

Tihux Nustendi jekk qed tredda' għaliex mhux magħruf jekk Nustendi jgħaddix fil-halib.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Nustendi għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Madankollu, xi persuni jistgħu jhossuhom storduti wara li jieħdu Nustendi. Evita s-sewqan jew it-thaddim ta' magni jekk taħseb li l-kapaċità tiegħek li tirreagixxi hija mnaqqsa.

## **Nustendi fih lactose u sodium**

Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri hija essenzjalment "mingħajr sodium".

## **3. Kif għandek tiehu Nustendi**

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija pillola wahda darba kuljum.

Jekk qed tiehu colestyramine, hu Nustendi mill-inqas jew sagħtejn qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara li tiehu colestyramine.

Ibla' l-pillola shiħa mal-ikel jew bejn l-ikliet.

### **Jekk tiehu Nustendi aktar milli suppost**

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatement.

### **Jekk tinsa tiehu Nustendi**

Jekk tinnota li nsejt:

- doża tard fil-għurnata, hu d-doża maqbuza u hu d-doża li jmiss fil-hin regolari tiegħek il-jum li jmiss.
- id-doża tal-jum ta' qabel, hu l-pillola tiegħek fil-hin regolari u tihux doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.



## **Jekk tiegħaf tiehu Nustendi**

Tiegħafx tiehu Nustendi mingħajr il-permess tat-tabib tiegħek għaliex il-kolesterol tiegħek jista' jerga' joghla.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament** jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin (il-frekwenzi mhux magħrufa):

- uġiġh jew dgħufija fil-muskoli
- sfurija tal-ġilda u l-ghajnejn, uġiġh addominali, awrina skura, għekiesi minfuħa, nuqqas ta' aptit, u thossok għajjen li jistgħu jkunu sinjali ta' problemi fil-fwied
- reazzjonijiet allergiċi inkluż raxx u horrqija; raxx aħmar imqabbez, xi drabi b'leżjonijiet forma ta' arma (eritema multiformi)
- ġebbla jew infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-marrara (li tista' tikkawża uġiġh addominali, dardir, rimettar), infjammazzjoni tal-frixa hafna drabi b'uġiġh addominali sever
- tnaqqis fil-pjastrini tad-dem, li jista' jikkawżaw tbengil/fsada (tromboċitopenja)

Jistgħu jseħhu effetti sekondarji oħra bil-frekwenzi li ġejjin:

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- numru aktar baxx ta' ċelloli ħomor tad-dem (anemija)
- emoglobina mnaqqa (proteina fiċ-ċelloli ħomor tad-dem li jgħorru l-ossiġenu)
- zieda fil-livelli tal-aċidu uriku fid-dem, gotta
- tnaqqis fl-aptit
- sturdament, uġiġh ta' ras
- pressjoni għolja tad-dem
- sogħla
- stitikezza, dijarea, uġiġh addominali
- dardir
- ħalq xott
- nefha addominali u gass, infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku (gastrite)
- riżultati tat-test tad-dem li jindikaw anormalitajiet fil-fwied
- spażmi muskolari, uġiġh fil-muskoli, uġiġh fl-ispallejn, fir-riglejn jew fid-dirgħajn, uġiġh fid-dahar, test tad-dem li juri zieda fil-kinazi tal-kreatina (test tal-laboratorju ta' ħsara fil-muskoli), dgħufija fil-muskoli, uġiġh fil-ġogi (artralġija)
- zieda fil-kreatinina u fin-nitroġeu urean tad-dem (testijiet tal-laboratorju tal-funzjoni tal-kliwi)
- għeja jew dgħufija mhux tas-soltu

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- fwawar ta' shana
- uġiġh fil-parti ta' fuq tal-istonku, ħruq ta' stonku, indigestjoni
- ħakk
- nefha tas-saqajn jew tal-idejn
- uġiġh fl-ghonq, uġiġh fis-sider, uġiġh
- rata mnaqqa ta' filtrazzjoni glomerulari (kejl ta' kemm huma jahdmu tajjeb il-kliwi tiegħek)

**Mhux maghruf** (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- sensazzjoni ta' tingiż
- dipressjoni
- qtugħ ta' nifs

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fulett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Nustendi**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Nustendi**

- Is-sustanzi attivi huma bempedoic acid u ezetimibe. Kull pillola miksija b'rita fiha 180 mg ta' bempedoic acid jew 10 mg ta' ezetimibe.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma:
  - lactose monohydrate (ara t-tmiem ta' sezzjoni 2 taħt "Nustendi fih lactose u sodium")
  - microcrystalline cellulose (E460)
  - sodium starch glycolate (grad tat-Tip A) (ara t-tmiem ta' sezzjoni 2 taħt "Nustendi fih lactose u sodium")
  - hydroxypropyl cellulose (E463)
  - magnesium stearate (E470b)
  - silica, colloidal anhydrous (E551)
  - sodium laurilsulfate (E487) (ara t-tmiem ta' sezzjoni 2 taħt "Nustendi fih lactose u sodium")
  - povidone (K30) (E1201)
  - poly(vinyl alcohol) parzjalment idrolizzat (E1203), talc (E553b), titanium dioxide (E171), Indigo Carmine Aluminium Lake (E132), glycerol monocaprylocaprate, Brilliant Blue FCF Aluminium Lake (E133)

### **Kif jidher Nustendi u l-kontenut tal-pakkett**

Il-pilloli miksijin b'rita huma blu, ovali, imnaqqa b'"818" fuq naħa waħda u "ESP" fuq in-naħa l-ohra. Id-dimensjonijiet tal-pillola: 15 mm × 7 mm × 5 mm.

Nustendi jiġi fornut f'folji tal-plastik/tal-aluminju f'kaxxi tal-kartun ta' 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 jew 100 pillola miksija b'rita jew folji tad-doża tal-unità f'kaxxi tal-kartun ta' 10 x 1, 50 x 1, jew 100 x 1 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq fil-pajjiż tieghek.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Munich  
Il-Ġermanja

**Manifattur**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Il-Ġermanja

Piramal Healthcare UK Limited  
Whalton Road  
Northumberland  
Morpeth  
NE61 3YA  
Ir-Renju Unit

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.