

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nustendi 180 mg/10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 180 mg bempedonzuur en 10 mg ezetimib.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke 180 mg/10 mg filmomhulde tablet bevat 71,6 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Blauwe, ovale, filmomhulde tablet van ongeveer 15,00 × 7,00 × 5,00 mm, met de inscriptie “818” aan één kant en “ESP” aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nustendi is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie (heterozygoot familiair en niet-familiair) of gemengde dyslipidemie als aanvulling op de voeding:

- in combinatie met een statine bij patiënten die niet in staat zijn hun doelen voor ‘low-density lipoprotein’-cholesterol (LDL-C) te bereiken met de maximaal te verdragen dosis van een statine in aanvulling op ezetimib (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4),
- alleen bij patiënten die statine-intolerant zijn of voor wie een statine gecontra-indiceerd is, en die niet in staat zijn LDL-C-doelen met alleen ezetimib te bereiken,
- bij patiënten die al worden behandeld met de combinatie van bempedonzuur en ezetimib als afzonderlijke tabletten met of zonder statine.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering van Nustendi is eenmaal daags één filmomhulde tablet van 180 mg/10 mg.

Gelijktijdige toediening van galzuurcomplexvormer

Nustendi moet ten minste 2 uur vóór of ten minste 4 uur na toediening van een galzuurcomplexvormer worden toegediend.

Gelijktijdige simvastatinetherapie

Wanneer Nustendi samen met simvastatine wordt toegediend, moet de dosis simvastatine worden beperkt tot 20 mg per dag (of 40 mg per dag voor patiënten met ernstige hypercholesterolemie en een hoog risico op cardiovasculaire complicaties, die hun behandelingsdoelen met lagere doses niet

hebben bereikt en wanneer de voordelen naar verwachting opwegen tegen de potentiële risico's) (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Bijzondere populaties

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (gedefinieerd als geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] <30 ml/min/1,73 m²), en patiënten met nieraandoeningen in het eindstadium (*end-stage renal disease*, ESRD) die dialyse ondergaan, zijn niet onderzocht met bempedonzuur. Extra monitoring van bijwerkingen kan bij deze patiënten gerechtvaardigd zijn wanneer Nustendi wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) is geen dosisaanpassing nodig. Behandeling met Nustendi wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige (Child-Pugh B) of ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis wegens de onbekende effecten van de verhoogde blootstelling aan ezetimib (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Nustendi bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Elke filmomhulde tablet moet met of zonder voedsel via de mond worden ingenomen. Tablet moet in zijn geheel worden ingeslikt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Gelijktijdig gebruik met simvastatine >40 mg per dag (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.5).
- Gelijktijdige toediening van Nustendi met een statine is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve leveraandoening of onverklaarde aanhoudende verhogingen in serumtransaminasewaarden.
- Wanneer Nustendi samen met een statine wordt toegediend, zie de samenvatting van de productkenmerken voor die specifieke statinetherapie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Potentieel risico op myopathie bij gelijktijdig gebruik van statines

Bempedonzuur verhoogt de plasmaconcentraties van statines (zie rubriek 4.5). Statines veroorzaken soms myopathie. In zeldzame gevallen kan myopathie de vorm aannemen van rabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen secundair aan myoglobulinurie, en kan dit leiden tot een dodelijke afloop. In de ervaring na het in de handel brengen van ezetimib zijn zeer zeldzame gevallen van myopathie en rabdomyolyse gemeld. De meeste patiënten die rabdomyolyse ontwikkelden, gebruikten een statine gelijktijdig met ezetimib.

Patiënten die Nustendi als toegevoegde therapie bij een statine krijgen, moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen die verband houden met het gebruik van hoge doses statines. Alle patiënten die

Nustendi in aanvulling op een statine krijgen, moeten worden geïnformeerd over het potentieel verhoogde risico op myopathie en moeten worden opgedragen eventuele onverklaarde spierpijn, gevoeligheid of zwakte onmiddellijk te melden. Als dergelijke symptomen zich voordoen terwijl een patiënt een behandeling ondergaat met Nustendi en een statine, moet een lagere maximumdosis van dezelfde statine of een alternatieve statine, of beëindiging van Nustendi en de initiëring van een alternatieve lipidenverlagende behandeling worden overwogen onder nauwlettend toezicht op het lipidegehalte en de bijwerkingen. Als de myopathie wordt bevestigd door een creatinefosfokinase (CPK)-niveau $>10 \times$ bovengrens van normaal (ULN), moeten Nustendi en eventuele statines die de patiënt gelijktijdig neemt, onmiddellijk worden stopgezet.

Myositis met een CPK-niveau $>10 \times$ ULN werd zelden gemeld met bempedonzuur en achtergrondtherapie met simvastatine 40 mg. Er mag geen gebruik worden gemaakt van doses simvastatine >40 mg gelijktijdig met Nustendi (zie rubriek 4.2 en 4.3).

Verhoogde concentratie urinezuur in het serum

Bempedonzuur kan het gehalte aan urinezuur in het serum verhogen door remming van niertubulaire organische aniontransporter (OAT) 2 en kan hyperurikemie veroorzaken of verergeren en jicht teweegbrengen bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van jicht of met aanleg voor jicht (zie rubriek 4.8). De behandeling met Nustendi moet worden stopgezet als zich hyperurikemie voordoet die gepaard gaat met symptomen van jicht.

Verhoogde concentratie leverenzymen

Bij klinische proeven zijn verhogingen van meer dan $3 \times$ ULN in de leverenzymen alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) gemeld met bempedonzuur. Deze verhogingen waren asymptomatisch en gingen niet gepaard met verhogingen $\geq 2 \times$ ULN in bilirubine of met cholestase en keerden bij voortgezette behandeling of na stopzetting van de behandeling terug naar baseline. In gecontroleerde proeven met gelijktijdige toediening bij patiënten die ezetimib ontvingen met een statine, zijn opeenvolgende transaminaseverhogingen ($\geq 3 \times$ ULN) waargenomen. Bij het starten van de therapie moeten leverfunctietests worden uitgevoerd. De behandeling met Nustendi moet worden stopgezet als een toename van transaminasen van $>3 \times$ ULN aanhoudt (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (gedefinieerd als eGFR <30 ml/min/1,73 m²) is er weinig ervaring met bempedonzuur, en patiënten met ESRD die dialyse ondergaan, zijn niet onderzocht met bempedonzuur (zie rubriek 5.2). Extra monitoring van bijwerkingen kan bij deze patiënten gerechtvaardigd zijn wanneer Nustendi wordt toegediend.

Leverfunctiestoornis

Vanwege de onbekende effecten van de verhoogde blootstelling aan ezetimib bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B en C) wordt Nustendi bij deze patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Fibraten

De veiligheid en werkzaamheid van ezetimib toegediend met fibraten zijn niet aangetoond. Als cholelithiasis wordt vermoed bij een patiënt die Nustendi en fenofibraat ontvangt, is galblaasonderzoek geïndiceerd en moet deze behandeling worden gestaakt (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Ciclosporine

Voorzichtigheid is geboden bij het initiëren van Nustendi in het kader van ciclosporine. Bij patiënten die Nustendi en ciclosporine ontvangen moeten de ciclosporineconcentraties worden gevolgd (zie rubriek 4.5).

Anticoagulantia

Als Nustendi aan warfarine, andere coumarine-anticoagulantia of fluindion wordt toegevoegd, moet de internationale genormaliseerde ratio (INR) op passende wijze worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling effectieve voorbehoedsmiddelen gebruiken. Patiënten moet worden geadviseerd te stoppen met het nemen van Nustendi voordat zij anticonceptiemaatregelen stopzetten als zij van plan zijn zwanger te worden.

Hulpstoffen

Nustendi bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie moeten dit geneesmiddel niet innemen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 180 mg/10 mg filmomhulde tablet (dagelijkse dosis) en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen specifieke farmacokinetische onderzoeken naar interacties met Nustendi uitgevoerd. Geneesmiddelinteracties die zijn vastgesteld in onderzoeken met bempedonzuur of ezetimib bepalen de interacties die zich kunnen voordoen met Nustendi.

Effecten van andere geneesmiddelen op afzonderlijke bestanddelen van Nustendi

Fibraten

Gelijktijdige toediening van fenofibraat of gemfibrozil verhoogde de totale ezetimibconcentraties in bescheiden mate (respectievelijk ongeveer 1,5 en 1,7 maal). Fenofibraat kan de uitscheiding van cholesterol in de gal doen toenemen, wat kan leiden tot cholelithiasis. In een preklinisch onderzoek bij honden verhoogde ezetimib het cholesterolgehalte in de galblaasgal (zie rubriek 5.3). Een lithogene risicofactor die samenhangt met het therapeutische gebruik van Nustendi valt niet uit te sluiten.

Als cholelithiasis wordt vermoed bij een patiënt die Nustendi en fenofibraat ontvangt, is galblaasonderzoek geïndiceerd en moet een alternatieve lipidenverlagende behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine

In een onderzoek met acht post-niertransplantatiepatiënten met een creatinineklaring van >50 ml/min op een stabiele dosis ciclosporine, resulteerde een enkelvoudige dosis ezetimib van 10 mg in een 3,4 maal zo groot (bereik: 2,3 tot 7,9 maal) gemiddeld oppervlak onder de curve (AUC) voor totale ezetimib in vergelijking met een gezonde controlepopulatie, die alleen ezetimib ontving, uit een ander onderzoek (n=17). In een ander onderzoek vertoonde een niertransplantatiepatiënt met een ernstige nierfunctiestoornis die ciclosporine en verschillende andere geneesmiddelen ontving een 12 maal zo grote blootstelling aan de totale ezetimibconcentratie als de controlepersonen die op dat moment alleen ezetimib ontvingen. In een crossover-onderzoek in twee periodes bij twaalf gezonde proefpersonen leidde de dagelijkse toediening van 20 mg ezetimib gedurende 8 dagen met een enkelvoudige dosis ciclosporine van 100 mg op dag 7 tot een gemiddelde stijging van 15% in de AUC van ciclosporine (bereik: daling van 10% tot stijging van 51%) ten opzichte van alleen één enkele

dosis van 100 mg ciclosporine. Er is geen gecontroleerd onderzoek uitgevoerd naar het effect van gelijktijdig toegediende ezetimib op de blootstelling aan ciclosporine bij niertransplantatiepatiënten. Voorzichtigheid is geboden bij het initiëren van Nustendi in het kader van ciclosporine. Bij patiënten die Nustendi en ciclosporine ontvangen moeten de ciclosporineconcentraties worden gevolgd (zie rubriek 4.4).

Cholestyramine

Gelijktijdige toediening van cholestyramine verminderde de gemiddelde AUC van de totale ezetimibconcentratie (ezetimib plus ezetimibglucuronide) met ongeveer 55%. De afname van het cholesterol met lage dichtheid (LDL-C) als gevolg van de toevoeging van Nustendi aan cholestyramine kan door deze interactie worden verminderd (zie rubriek 4.2).

Transportergemedieerde geneesmiddelinteracties

In onderzoeken naar de interactie met geneesmiddelen *in vitro* wordt gesuggereerd dat bempedonzuur, evenals de actieve metaboliet en de glucuronidevorm ervan, geen substraat zijn van algemeen gekarakteriseerde geneesmiddeltransporters, met uitzondering van bempedonzuurglucuronide, wat een OAT3-substraat is.

Probenecide

Probenecide, een remmer van glucuronideconjugatie, werd onderzocht om het potentiële effect van deze remmers op de farmacokinetiek van bempedonzuur te beoordelen. Toediening van 180 mg bempedonzuur met probenecide in steady-stateconcentratie resulteerde in een 1,7-voudige toename in de AUC van bempedonzuur en een 1,9-voudige toename in de AUC van de actieve metaboliet (ESP15228) van bempedonzuur. Deze verhogingen zijn klinisch niet relevant en hebben geen gevolg voor de doseringsaanbevelingen.

Effecten van afzonderlijke bestanddelen van Nustendi op andere geneesmiddelen

Statines

De farmacokinetische interacties tussen bempedonzuur 180 mg en simvastatine 40 mg, atorvastatine 80 mg, pravastatine 80 mg en rosuvastatine 40 mg zijn in klinische proeven beoordeeld. Toediening van een enkelvoudige dosis simvastatine 40 mg met bempedonzuur 180 mg in steady-stateconcentratie leidde tot een toename van de simvastatinezuurblootstelling met een factor 2. Verhogingen van 1,4 tot 1,5 maal in de AUC van atorvastatine, pravastatine en rosuvastatine (toegediend in de vorm van enkelvoudige doses) en/of de belangrijkste metabolieten daarvan werden waargenomen bij de gelijktijdige toediening van bempedonzuur 180 mg. Er zijn hogere waarden waargenomen wanneer deze statines werden toegediend met een suprathérapeutische dosis van 240 mg bempedonzuur (zie rubriek 4.4).

Er werden geen klinisch significante farmacokinetische interacties waargenomen wanneer ezetimib tegelijk werd toegediend met atorvastatine, simvastatine, pravastatine, lovastatine, fluvastatine of rosuvastatine.

Transportergemedieerde geneesmiddelinteracties

Bempedonzuur en de glucuronide ervan zijn zwakke remmers van de organische aniontransporterende polypeptiden (OATP) 1B1 en 1B3 in klinisch relevante concentraties. De gelijktijdige toediening van Nustendi met geneesmiddelen die een substraat vormen van OATP1B1 of OATP1B3 (d.w.z. bosentan, fimasartan, asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir en statines zoals atorvastatine, pravastatine, fluvastatine, pitavastatine, rosuvastatine en simvastatine [zie rubriek 4.4]) kunnen leiden tot hogere plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen.

Bempedonzuur remt OAT2 *in vitro*, wat mogelijk het mechanisme is dat verantwoordelijk is voor kleine verhogingen in serumcreatinine- en urinezuurconcentraties (zie rubriek 4.8). Remming van OAT2 door bempedonzuur kan ook potentieel de plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen die substraten van OAT2 vormen. Bempedonzuur kan ook OAT3 zwak remmen in klinisch relevante concentraties.

Anticoagulantia

Gelijktijdige toediening van ezetimib (10 mg eenmaal daags) had geen significant effect op de biologische beschikbaarheid van warfarine en protrombine in een studie van twaalf gezonde volwassen mannelijke proefpersonen. Er zijn echter postmarketingmeldingen gedaan van toegenomen INR bij patiënten bij wie ezetimib was toegevoegd aan warfarine of fluindion.

Als Nustendi wordt toegevoegd aan warfarine, andere coumarine-anticoagulantia of fluindion, moet de INR op passende wijze worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Andere onderzochte interacties

Bempedonzuur had geen invloed op de farmacokinetiek van orale anticonceptie met norethisteron/ethinylestradiol. In klinische interactiestudies had ezetimib geen invloed op de farmacokinetiek van orale anticonceptie met ethinylestradiol en levonorgestrel. Bempedonzuur had geen invloed op de farmacokinetiek of farmacodynamiek van metformine.

In klinische interactiestudies had ezetimib geen invloed op de farmacokinetiek van dapson, dextromethorfan, digoxine, glipizide, tolbutamide of midazolam, tijdens gelijktijdige toediening.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Nustendi is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Nustendi bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek met bempedonzuur is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Aangezien bempedonzuur de cholesterolsynthese vermindert en mogelijk ook de synthese van andere cholesterolderivaten die voor de normale foetale ontwikkeling nodig zijn, kan Nustendi schade aan de foetus veroorzaken wanneer het aan zwangere vrouwen wordt toegediend. Nustendi moet worden stopgezet vóór de conceptie of zodra de zwangerschap is vastgesteld (zie rubriek 4.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling effectieve voorbehoedsmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of bempedonzuurmetabolieten of ezetimib/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen mogen vrouwen die Nustendi nemen, hun baby geen borstvoeding geven. Nustendi is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoedingsperiode (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Nustendi op de vruchtbaarheid bij mensen. Op basis van dierproeven wordt geen effect op de voortplanting of de vruchtbaarheid verwacht bij gebruik van Nustendi (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Nustendi heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines moet rekening worden gehouden met het feit dat er duizeligheid is gemeld met bempedonzuur en ezetimib (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn hyperurikemie (4,7%) en constipatie (4,7%).

In gepoolde placebogecontroleerde klinische proeven met bempedonzuur stopten meer patiënten met de behandeling met bempedonzuur vergeleken met placebo als gevolg van spierspasmen (0,7% tegenover 0,3%), diarree (0,5% tegenover <0,1%), pijn in ledematen (0,4% tegenover 0) en misselijkheid (0,3% tegenover 0,2%), hoewel de verschillen tussen bempedonzuur en placebo niet significant waren.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen die met Nustendi worden gemeld, worden weergegeven naar systeem/orgaanklasse en frequentie in tabel 1. Eventuele extra bijwerkingen die zijn gemeld met bempedonzuur of ezetimib zijn ook weergegeven om een uitgebreider bijwerkingenprofiel voor Nustendi te kunnen bieden.

De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerkingen	Frequentiecategorieën
Bijwerkingen met Nustendi		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie Verlaagde hemoglobineconcentratie	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperurikemie ^a	Vaak
	Verminderde eetlust	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid Hoofdpijn	Vaak
Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Vaak
Maag-darmstelselaandoeningen	Constipatie Diarree Buikpijn Misselijkheid Droge mond Winderigheid Gastritis	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Leverfunctietest verhoogd ^b	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn Spierspasmen Myalgie Pijn in de ledematen Artralgie	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Bloedcreatininespiegel verhoogd	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid Asthenie	Vaak
Extra bijwerkingen met bempedonzuur		

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Jicht	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde concentratie aspartaataminotransferase	Vaak
	Verhoogde concentratie alanineaminotransferase	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	Verhoogd bloedureum Glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd	Soms
Extra bijwerkingen met ezetimib		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid, met inbegrip van huiduitslag, urticaria, anafylaxie en angio-oedeem	Niet bekend
Psychische stoornissen	Depressie	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Paresthesie ^c	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Opvlieger	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Niet bekend
Maag-darmstelselaandoeningen	Dyspepsie Gastro-oesofageale reflux	Soms
	Pancreatitis	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde concentratie aspartaataminotransferase Verhoogde concentratie alanineaminotransferase Verhoogde concentratie gammaglutamyltransferase	Soms
	Hepatitis Cholelithiasis Cholecystitis	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus ^c	Soms
	Erythema multiforme	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Bloedcreatininespiegel verhoogd	Vaak
	Nekpijn Spierzwakte ^c	Soms
	Myopathie/rabdomyolyse	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de borst Pijn Perifeer oedeem ^c	Soms

- a. Hyperurikemie omvat hyperurikemie en verhoogde concentratie urinezuur
b. Leverfunctietest verhoogd omvat leverfunctietest verhoogd en leverfunctietest abnormaal
c. Bijwerkingen met ezetimib toegediend met een statine

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verhoogde concentratie urinezuur in het serum

Nustendi verhoogt het urinezuur in het serum, mogelijk als gevolg van remming van niertubulair OAT2 door bempedonzuur (zie rubriek 4.5). Een gemiddelde stijging van 0,6 mg/dl (35,7 micromol/l) in urinezuur ten opzichte van baseline werd waargenomen met Nustendi in week 12. De verhogingen in serumurinezuur traden gewoonlijk binnen de eerste 4 weken van de behandeling op en keerden na stopzetting van de behandeling weer terug naar baseline. Er waren geen meldingen van jicht met Nustendi. In de gepoolde placebogecontroleerde onderzoeken van bempedonzuur werd jicht gemeld

bij 1,4% van de patiënten die werden behandeld met bempedonzuur en bij 0,4% van de patiënten die met placebo werden behandeld. In beide behandelingsgroepen was het waarschijnlijker dat de patiënten die jicht meldden een medische voorgeschiedenis van jicht hadden en/of een urinezuurgehalte boven de ULN bij baseline (zie rubriek 4.4).

Effecten op de serumcreatinine en de ureumstikstof in het bloed

Nustendi verhoogt de serumcreatinine en de BUN (*blood-urea-nitrogen*). Een gemiddelde stijging van 0,02 mg/dl (1,8 micromol/l) in serumcreatinine en een gemiddelde stijging van 2,7 mg/dl (1,0 mmol/l) in BUN ten opzichte van baseline werd waargenomen met Nustendi in week 12. De verhogingen in serumcreatinine en BUN vonden gewoonlijk plaats in de eerste 4 weken van de behandeling, bleven stabiel en keerden na stopzetting van de behandeling weer terug naar baseline.

De waargenomen verhogingen in serumcreatinine kunnen in verband worden gebracht met de remming door bempedonzuur van OAT2-afhankelijke niertubulaire afscheiding van creatinine (zie rubriek 4.5), die een geneesmiddelendogene substraatinteractie vertegenwoordigt, en lijkt niet op een verslechtering van de nierfunctie te duiden. Dit effect moet in aanmerking worden genomen bij het interpreteren van veranderingen in de geschatte creatinineklaring bij patiënten op Nustenditherapie, met name bij patiënten met medische aandoeningen of die geneesmiddelen ontvangen waarvoor controle van de geschatte creatinineklaring vereist is.

Verhoogde leverenzymwaarden

Bij 2,4% van de patiënten die met Nustendi werden behandeld, werden levertransaminase (ASAT en/of ALAT)-verhogingen van $\geq 3 \times$ ULN gemeld in vergelijking met geen patiënten die placebo kregen. In vier gecontroleerde klinische proeven van bempedonzuur was de incidentie van verhogingen ($\geq 3 \times$ ULN) in levertransaminaseniveaus (ASAT en/of ALAT) 0,7% voor patiënten die werden behandeld met bempedonzuur en 0,3% voor placebo. In gecontroleerde klinische combinatieproeven met ezetimib dat gelijktijdig met een statine werd geïnitieerd, was de incidentie van opeenvolgende verhogingen ($\geq 3 \times$ ULN) in levertransaminaseconcentraties 1,3% voor patiënten die met ezetimib toegediend met statines werden behandeld, en 0,4% voor patiënten die alleen met statines werden behandeld. De verhoogde transaminasewaarden met bempedonzuur of ezetimib hielden geen verband met andere aanwijzingen voor leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Verlaagde hemoglobineconcentratie

In de gepoolde placebogecontroleerde onderzoeken van bempedonzuur werd bij 4,6% van de patiënten in de bempedonzuurgroep een daling van het hemoglobinegehalte ten opzichte van baseline van ≥ 20 g/l en < ondergrens van normaal (LLN) waargenomen, tegenover 1,9% van de patiënten die placebo kregen toegediend. Dalingen in hemoglobine van meer dan 50 g/l en <LLN werden in vergelijkbare percentages gemeld in de bempedonzuur- en placebogroepen (respectievelijk 0,2% en 0,2%). De dalingen in hemoglobine traden gewoonlijk op in de eerste 4 weken van de behandeling en keerden na stopzetting van de behandeling weer terug naar baseline. Van de patiënten met normale hemoglobinewaarden bij baseline kreeg 1,4% in de bempedonzuurgroep en 0,4% in de placebogroep hemoglobinewaarden lager dan LLN tijdens de behandeling. Bij 2,5% van de met bempedonzuur behandelde patiënten en 1,6% van de met placebo behandelde patiënten werd anemie gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Bij overdosering moet de patiënt symptomatisch worden behandeld en moeten de nodige ondersteunende maatregelen worden genomen.

Bempedonzuur

Doses tot 240 mg/dag (1,3 maal de goedgekeurde aanbevolen dosis) zijn toegediend in klinische proeven zonder aanwijzingen voor dosisbeperkende toxiciteit. Er werden geen bijwerkingen waargenomen in dierstudies bij blootstellingen tot 14 maal hoger dan die bij patiënten die eenmaal daags werden behandeld met bempedonzuur 180 mg.

Ezetimib

In klinische onderzoeken leidde toediening van ezetimib 50 mg/dag aan 15 gezonde proefpersonen voor maximaal 14 dagen, of 40 mg/dag aan 18 patiënten met primaire hypercholesterolemie gedurende maximaal 56 dagen, niet tot een toename van het aantal bijwerkingen. Bij dieren werd geen toxiciteit waargenomen na eenmalige orale doses van 5.000 mg/kg ezetimib bij ratten en muizen en 3.000 mg/kg bij honden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: <nog niet toegewezen>, ATC-code: <nog niet toegewezen>

Werkingsmechanisme

Nustendi bevat bempedonzuur en ezetimib, twee LDL-C-verlagende verbindingen met complementaire werkingsmechanismen. Nustendi zorgt voor een verlaging van verhoogd LDL-C door middel van dubbele remming, namelijk van de cholesterolsynthese in de lever en de cholesterolopname in de darm.

Bempedonzuur

Bempedonzuur is een adenosinetrifosfaat-citraatlyase (ACL)-remmer die LDL-C verlaagt door remming van de cholesterolsynthese in de lever. ACL is een enzym dat zich vóór 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym A (HMG-CoA)-reductase bevindt in de route voor de biosynthese van cholesterol. Bempedonzuur vereist de activering van het co-enzym A (CoA) via 'very long-chain'-acyl-CoA-synthetase 1 (ACSVL1) tot ETC-1002-CoA. ACSVL1 wordt voornamelijk uitgedrukt in de lever en niet in de skeletspieren. Remming van ACL door ETC-1002-CoA leidt tot vermindering van de cholesterolsynthese in de lever en verlaagt LDL-C in het bloed door de toepassing van lipoproteïne-receptoren met lage dichtheid. Bovendien leidt remming van ACL door ETC-1002-CoA tot gelijktijdige onderdrukking van de biosynthese van vetzuren in de lever.

Ezetimib

Ezetimib verlaagt het bloedcholesterol door de opname van cholesterol door de dunne darm te remmen. Het moleculaire doel van ezetimib blijkt de steroltransporter, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), te zijn die betrokken is bij de opname van cholesterol en fytosterolen in de darm. Ezetimib lokaliseert aan de borstelzoom van de dunne darm en remt de absorptie van cholesterol, wat leidt tot een afname van de levering van darmcholesterol aan de lever.

Farmacodynamische effecten

Toediening van bempedonzuur en ezetimib alleen en in combinatie met andere lipidemodificerende geneesmiddelen vermindert LDL-C, 'non-high-density lipoprotein'-cholesterol (non-HDL-C), apolipoproteïne B (apo-B) en totaal cholesterol (TC) bij patiënten met hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie.

Omdat patiënten met diabetes een verhoogd risico op atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen lopen, omvatten de klinische proeven met bempedonzuur patiënten met diabetes mellitus. Van de subgroep patiënten met diabetes werden lagere HbA1c-spiegels waargenomen in vergelijking met placebo (gemiddeld 0,2%). Bij patiënten zonder diabetes werd geen verschil in

HbA1c waargenomen tussen bempedonzuur en placebo en waren er geen verschillen in de percentages van hypoglykemie.

Elektrofysiologie van het hart

Voor bempedonzuur is een QT-proef uitgevoerd. Bij een dosis van 240 mg (1,3 maal de goedgekeurde aanbevolen dosis) verlengt bempedonzuur het QT-interval niet zodanig dat het klinisch relevant is.

Het effect van ezetimib of de combinatie met Nustendi op het QT-interval is niet geëvalueerd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Ezetimib 10 mg blijkt de frequentie van cardiovasculaire voorvallen te verminderen. Het effect van bempedonzuur op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is niet vastgesteld.

De werkzaamheid van Nustendi werd beoordeeld in een gevoeligheidsanalyse van 301 patiënten die in studie 1002-053 werden behandeld. Deze analyse sloot alle gegevens uit van 3 locaties (81 patiënten) als gevolg van de systematische niet-naleving door de patiënten van alle vier de behandelingen. De studie was een 4-armige, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde proef met parallelle groepen van 12 weken bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico en hyperlipidemie. Patiënten die 2:2:2:1 waren gerandomiseerd ontvingen ofwel Nustendi oraal in een dosis van 180 mg/10 mg per dag (n=86), bempedonzuur 180 mg per dag (n=88), ezetimib 10 mg per dag (n=86), of placebo eenmaal per dag (n=41) als aanvulling op een maximaal te verdragen statinebehandeling. De maximaal te verdragen statinebehandeling kon ook andere statinebehandelingen dan met dagelijkse toediening of geen statinebehandeling omvatten. De patiënten werden gestratificeerd aan de hand van cardiovasculair risico en statine-intensiteit bij baseline. Patiënten die simvastatine 40 mg of meer per dag ontvingen, werden van de proef uitgesloten.

De demografische kenmerken en de ziektekenmerken bij baseline vertoonden een evenwicht tussen de behandelarmen. Over het geheel genomen was de gemiddelde leeftijd bij aanvang 64 jaar (bereik: 30 tot en met 87 jaar), 50% was ≥ 65 jaar, 50% was vrouw, 81% was wit, 17% was zwart, 1% was Aziatisch en 1% overig. Op het moment van randomisering ontving 61% van de patiënten op Nustendi, 69% van de patiënten op bempedonzuur, 63% van de patiënten op ezetimib en 66% van de patiënten op placebo een statinebehandeling; 36% van de patiënten op Nustendi, 35% van de patiënten op bempedonzuur, 29% van de patiënten op ezetimib en 41% van de patiënten op placebo ontvingen een statinebehandeling met hoge intensiteit. Het gemiddelde baseline-LDL-C was 149,7 mg/dl (3,9 mmol/l). De meeste patiënten (94%) hebben de studie voltooid.

Nustendi verminderde LDL-C aanzienlijk van baseline tot week 12 in vergelijking met placebo (-38,0%; 95%-BI: -46,5%, -29,6%; $p < 0,001$). De maximale LDL-C-verlagende effecten werden al in week 4 waargenomen en de werkzaamheid werd tijdens de gehele proef gehandhaafd. Nustendi verminderde ook het non-HDL-C, apo-B en TC significant (zie tabel 2).

Tabel 2: Behandelingseffecten van Nustendi op lipidenparameters bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico en hyperlipidemie op achtergrondstatinekuren (gemiddelde verandering in % ten opzichte van baseline in week 12)

	Nustendi 180 mg/10 mg n=86	Bempedonzuur 180 mg n=88	Ezetimib 10 mg n=86	Placebo n=41
LDL-C, n	86	88	86	41
Gemiddelde LS (SE)	-36,2 (2,6)	-17,2 (2,5)	-23,2 (2,2)	1,8 (3,5)
non-HDL-C, n	86	88	86	41
Gemiddelde 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
Gemiddelde LS (SE)	-24,6 (2,4)	-11,8 (2,2)	-15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
TC, n	86	88	86	41
Gemiddelde LS (SE)	-26,4 (1,9)	-12,1 (1,8)	-16,0 (1,6)	0,7 (2,5)

apo-B=apolipoproteïne B; SE=standaardfout; BI=betrouwbaarheidsinterval; HDL-C=cholesterol met hoge dichtheid, LDL-C=cholesterol met lage dichtheid; LS=kleinste kwadraten; TC=totaal cholesterol.

Achtergrondstatine: atorvastatine, lovastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine.

Toediening van bempedonzuur bij achtergrondezetimibtherapie

Studie 1002-048 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, 12 weken durend onderzoek in meerdere centra, ter beoordeling van de werkzaamheid van bempedonzuur versus placebo bij het verlagen van LDL-C wanneer het aan ezetimib werd toegevoegd bij patiënten met een verhoogd LDL-C die een geschiedenis van statine-intolerantie hadden en niet meer konden verdragen dan de laagste goedgekeurde aanvangsdosis van een statine. De proef omvatte 269 patiënten, gerandomiseerd 2:1, voor het ontvangen van ofwel bempedonzuur (n=181) ofwel placebo (n=88) als aanvulling op ezetimib 10 mg per dag gedurende 12 weken.

Over het geheel genomen was de gemiddelde leeftijd bij aanvang 64 jaar (bereik: 30 tot en met 86 jaar), 55% was ≥ 65 jaar, 61% was vrouw, 89% was wit, 8% was zwart, 2% was Aziatisch en 1% overig. Het gemiddelde baseline-LDL-C was 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l). Op het moment van de randomisatie ontving 33% van de patiënten met bempedonzuur tegen 28% met placebo statinetherapie in minder dan of gelijk aan de laagste goedgekeurde doses. Toediening van bempedonzuur aan patiënten op achtergrondezetimibtherapie verminderde het LDL-C aanzienlijk van baseline tot week 12 in vergelijking met placebo en ezetimib ($p < 0,001$). Toediening van bempedonzuur met achtergrondezetimibtherapie verminderde ook het non-HDL-C, apo-B en TC significant (zie tabel 3).

Tabel 3: Behandel-effecten van bempedonzuur in vergelijking met placebo bij statine-intolerante patiënten op achtergrondezetimibtherapie (gemiddelde procentuele wijziging ten opzichte van baseline in week 12)

	Studie 1002-048 (N=269)	
	Bempedonzuur 180 mg + achtergrondezetimib 10 mg n=181	Placebo + achtergrondezetimib 10 mg n=88
LDL-C ^a , n	175	82
Gemiddelde LS	-23,5	5,0
non-HDL-C ^a , n	175	82
Gemiddelde LS	-18,4	5,2
apo-B ^a , n	180	86
Gemiddelde LS	-14,6	4,7
TC ^a , n	176	82
Gemiddelde LS	-15,1	2,9

apo-B=apolipoproteïne B; HDL-C=cholesterol met hoge dichtheid, LDL-C=cholesterol met lage dichtheid; LS=kleinste kwadraten; TC=totaal cholesterol.

Achtergrondstatine: atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine, pravastatine, lovastatine

a. De procentuele verandering ten opzichte van baseline werd geanalyseerd aan de hand van de analyse van de covariantie (ANCOVA), met behandeling en randomiseringsstrata als factoren en baseline-lipideparameter als covariabele.

Pediatrie patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Nustendi in alle subgroepen van de pediatrie populatie bij de behandeling van verhoogd cholesterol (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Nustendi

De biologische beschikbaarheid van Nustenditabletten was vergelijkbaar met die van de afzonderlijke tabletten, die samen werden toegediend. De C_{max} -waarden voor bempedonzuur en de actieve metaboliet ervan (ESP15228) waren vergelijkbaar tussen formuleringen, maar de C_{max} -waarden van ezetimib en ezetimibglucuronide waren respectievelijk ongeveer 13% en 22% lager voor Nustendi in vergelijking met de afzonderlijke tabletten als die samen werden toegediend. Gezien een vergelijkbare totale mate van ezetimib- en ezetimibglucuronideblootstelling (gemeten door de AUC) is een 22% lagere C_{max} waarschijnlijk niet klinisch significant.

Er werd geen klinisch significante farmacokinetische interactie waargenomen wanneer ezetimib tegelijk werd toegediend met bempedonzuur. De AUC en C_{max} van de totale ezetimibconcentratie (ezetimib en de glucuronidevorm ervan) en ezetimibglucuronide namen met een factor van respectievelijk ongeveer 1,6 en 1,8 toe wanneer één dosis ezetimib werd ingenomen met bempedonzuur in steady-stateconcentratie. Deze toename is waarschijnlijk het gevolg van remming van OATP1B1 door bempedonzuur, wat resulteert in een verminderde opname in de lever en vervolgens verminderde eliminatie van ezetimibglucuronide. De stijging van de AUC en C_{max} voor ezetimib bedroeg minder dan 20%.

Bempedonzuur

Farmacokinetische gegevens wijzen erop dat bempedonzuur geabsorbeerd wordt met een mediane tijd tot maximale concentratie van 3,5 uur wanneer het wordt toegediend als Nustendi 180mg-tabletten. Tenzij anders aangegeven worden de farmacokinetische parameters van bempedonzuur gepresenteerd

als de gemiddelde [standaarddeviatie (SD)]. Bempedonzuur kan worden beschouwd als een prodrug die intracellulair door ACSVL1 tot ETC-1002-CoA geactiveerd wordt. De steady-state- C_{max} en -AUC na toediening van meerdere doses bij patiënten met hypercholesterolemie waren respectievelijk 24,8 (6,9) microgram/ml en 348 (120) microgram·u/ml. De farmacokinetiek van bempedonzuur in stabiele toestand was over het algemeen lineair over een bereik van 120 tot 220 mg. Na herhaalde toediening van de aanbevolen dosis waren er geen tijdsafhankelijke veranderingen in de farmacokinetiek van bempedonzuur en werd na 7 dagen een steady-stateconcentratie voor bempedonzuur bereikt. De gemiddelde accumulatieve ratio van bempedonzuur was ongeveer 2,3 maal.

Ezetimib

Na orale toediening wordt ezetimib snel geabsorbeerd en extensief geconjugeerd aan een farmacologisch actieve fenolische glucuronide (ezetimibglucuronide). De gemiddelde C_{max} treedt op binnen 1 tot 2 uur voor ezetimibglucuronide en 4 tot 12 uur voor ezetimib. De absolute biologische beschikbaarheid van ezetimib kan niet worden bepaald omdat de verbinding vrijwel onoplosbaar is in waterige media die geschikt zijn voor injectie. Ezetimib doorloopt een extensieve enterohepatische cyclus, er kunnen meerdere pieken van ezetimib waargenomen worden.

Effect van voedsel

Na de toediening van Nustendi met een ontbijt rijk aan vet en calorieën bij gezonde proefpersonen, was de AUC voor bempedonzuur en ezetimib vergelijkbaar met de nuchtere toestand. In vergelijking met de nuchtere toestand resulteerde de gevoede toestand in een verlaging van respectievelijk 30% en 12% in C_{max} van respectievelijk bempedonzuur en ezetimib. In vergelijking met de nuchtere toestand resulteerde de gevoede toestand in respectievelijk 12% en 42% in de AUC en C_{max} van ezetimibglucuronide. Dit effect van voedsel wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

Distributie

Bempedonzuur

Het schijnbare volume van de distributie (V/F) van bempedonzuur was 18 l. De plasma-eiwitbinding voor bempedonzuur, het glucuronide en de actieve metaboliet ervan, ESP15228, was respectievelijk 99,3%, 98,8% en 99,2%. Bempedonzuur komt niet in rode bloedcellen terecht.

Ezetimib

Ezetimib en ezetimibglucuronide zijn voor respectievelijk 99,7% en 88% tot 92% aan menselijke plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie

Bempedonzuur

Uit onderzoek naar metabole interactie *in vitro* blijkt dat bempedonzuur en zijn actieve metaboliet en glucuronidevorm niet worden gemetaboliseerd door en geen belemmering of inductie vormen voor cytochroom P450-enzymen.

De primaire eliminatieroute voor bempedonzuur is via de stofwisseling naar het acylglucuronide. Bempedonzuur wordt ook omkeerbaar omgezet in een actieve metaboliet (ESP15228) op basis van aldo-ketoreductase waargenomen *in vitro* van menselijke lever. Voor ESP15228 bedroeg de verhouding tussen metaboliet en geneesmiddel in het gemiddelde AUC-niveau van het plasma na herhaalde toediening 18% en bleef in de loop van de tijd constant. *In vitro* worden zowel bempedonzuur als ESP15228 door UGT2B7 omgezet in inactieve glucuronideconjugaten. Bempedonzuur, ESP15228 en hun respectieve geconjugeerde vormen werden in plasma gedetecteerd waarbij bempedonzuur het grootste deel (46%) van de AUC_{0-48u} vormde en het glucuronide daarna het meest voorkwam (30%). ESP15228 en het glucuronide ervan vertegenwoordigden respectievelijk 10% en 11% van de AUC_{0-48u} van plasma.

De steady-state- C_{max} en -AUC van de equipotente werkzame metaboliet (ESP15228) van bempedonzuur bij patiënten met hypercholesterolemie waren respectievelijk 3,0 (1,4) microgram/ml

en 54,1 (26,4) microgram·u/ml. ESP15228 leverde waarschijnlijk een geringe bijdrage aan de algehele klinische activiteit van bempedonzuur op basis van systemische blootstelling en farmacokinetische eigenschappen.

Ezetimib

Uit preklinische studies is gebleken dat ezetimib geen cytochroom P450-geneesmiddelmetaboliserende enzymen induceert. Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties waargenomen tussen ezetimib en geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 en 3A4, of N-acetyltransferase. Ezetimib wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd in de dunne darm en de lever via glucuronideconjugatie (een fase II-reactie) met daaropvolgende galexcretie. In alle geëvalueerde soorten is minimale oxidatieve stofwisseling (een fase I-reactie) waargenomen. Ezetimib en ezetimibglucuronide zijn de belangrijkste van geneesmiddelen afgeleide verbindingen die in plasma worden gedetecteerd, en vormen respectievelijk ongeveer 10% tot 20% en 80% tot 90% van het totale geneesmiddel in het plasma. Zowel ezetimib als ezetimibglucuronide worden langzaam uit het plasma verwijderd met aanwijzingen voor significante enterohepatische recycling.

Eliminatie

Bempedonzuur

De steady-stateklaring (CL/F) van bempedonzuur, bepaald op basis van een PK-analyse van de populatie bij patiënten met hypercholesterolemie, was 12,1 ml/min na eenmaal daagse toediening; de renale klaring bij ongewijzigd bempedonzuur was minder dan 2% van de totale klaring. De gemiddelde (SD) halveringstijd voor bempedonzuur bij de mens bedroeg 19 (10) uur in steady-stateconcentratie.

Na enkele orale toediening van 240 mg bempedonzuur (1,3 keer de goedgekeurde aanbevolen dosis) werd 62,1% van de totale dosis (bempedonzuur en de metabolieten daarvan) in de urine teruggevonden, voornamelijk als acylglucuronideconjugaat van bempedonzuur, en 25,4% werd teruggevonden in de feces. Minder dan 5% van de toegediende dosis werd uitgescheiden als onveranderd bempedonzuur in feces en urine gecombineerd.

Ezetimib

Na orale toediening van ¹⁴C-ezetimib (20 mg) aan menselijke proefpersonen, was de totale ezetimibconcentratie (ezetimib en ezetimibglucuronide) goed voor ongeveer 93% van de totale radioactiviteit in het plasma. Ongeveer 78% en 11% van de toegediende radioactiviteit werden gedurende een verzamelperiode van 10 dagen in de feces en de urine teruggevonden. Na 48 uur was er geen aantoonbare radioactiviteit in het plasma. De halfwaardetijd voor ezetimib en ezetimibglucuronide bedraagt ongeveer 22 uur.

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornis

Bempedonzuur

De farmacokinetiek van bempedonzuur werd beoordeeld in een PK-analyse van de populatie die werd uitgevoerd op de gepoolde gegevens van alle klinische proeven (n=2.261), voor de beoordeling van de nierfunctie bij de steady-state-AUC van bempedonzuur, en in een farmacokinetische studie met eenmalige toediening bij proefpersonen met variërende gradaties in nierfunctie. In vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie waren de gemiddelde blootstellingen aan bempedonzuur hoger bij patiënten met lichte of matige nierfunctiestoornis, namelijk met een factor 1,4 (90%-PI:1,3, 1,4) en een factor 1,9 (90%-PI:1,7, 2,0) (zie rubriek 4.4).

Er is beperkte informatie bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis: in een studie met enkele dosis werd de AUC van bempedonzuur met een factor 2,4 verhoogd bij patiënten (n=5) met ernstige nierfunctiestoornis (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) in vergelijking met patiënten met een normale

nierfunctie. Klinische studies naar Nustendi omvatten geen patiënten met ESRD die dialyse ondergingen (zie rubriek 4.4).

Ezetimib

Na één dosis ezetimib van 10 mg bij patiënten met ernstige nierziekte (n=8; gemiddelde CrCl ≤ 30 ml/min/1,73 m²) was de gemiddelde AUC voor totale ezetimib met ongeveer 1,5 keer toegenomen, vergeleken met gezonde proefpersonen (n=9). Dit resultaat wordt klinisch niet significant geacht. Een extra patiënt in deze studie (na niertransplantatie en ontvangst van meerdere geneesmiddelen, met inbegrip van ciclosporine) had 12 maal meer blootstelling aan het totaalezetimib.

Leverfunctiestoornis

Nustendi wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornis als gevolg van de onbekende effecten van verhoogde blootstelling aan ezetimib.

Bempedonzuur

De farmacokinetiek van bempedonzuur en de metaboliet ervan (ESP15228) werd onderzocht bij patiënten met een normale leverfunctie of lichte of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh A of B) na één enkele dosis (n=8/groep). In vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie waren de gemiddelde C_{max} en AUC van bempedonzuur afgenomen met respectievelijk 11% en 22% bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis en met respectievelijk 14% en 16% bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Dit zal naar verwachting niet leiden tot een lagere werkzaamheid. Bempedonzuur werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C).

Ezetimib

Na een enkelvoudige dosis ezetimib van 10 mg werd bij patiënten met lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) de gemiddelde AUC voor de totale ezetimibconcentratie met ongeveer 1,7 maal verhoogd ten opzichte van gezonde proefpersonen. In een 14 dagen durende studie met meerdere doses (10 mg per dag) bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) werd de gemiddelde AUC voor de totale ezetimibconcentratie ongeveer 4 maal verhoogd in vergelijking met gezonde proefpersonen op dag 1 en dag 14.

Andere bijzondere populaties

Bempedonzuur

Van de 3.621 patiënten die werden behandeld met bempedonzuur in de placebogecontroleerde studies, waren er 2.098 (58%) >65 jaar oud. Tussen deze patiënten en jongere patiënten werden geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen.

De farmacokinetiek van bempedonzuur werd niet beïnvloed door leeftijd, geslacht of ras. Het lichaamsgewicht was een statistisch significante covariant. Het laagste kwartiel lichaamsgewicht (<73 kg) werd in verband gebracht met een grotere blootstelling van ongeveer 30%. De toename van de blootstelling was niet klinisch significant en er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen op basis van gewicht.

Ezetimib

Geriatric

In een onderzoek met meerdere doses ezetimib van 10 mg die eenmaal daags gedurende 10 dagen werden gegeven, waren de plasmaconcentraties voor het totaalezetimib ongeveer 2 keer hoger bij oudere (≥ 65 jaar) gezonde proefpersonen in vergelijking met jongere proefpersonen. LDL-C-reductie- en veiligheidsprofiel zijn vergelijkbaar tussen oudere en jonge met ezetimib behandelde proefpersonen.

Geslacht

De plasmaconcentraties voor het totaalezetimib zijn iets hoger (ongeveer 20%) bij vrouwen dan bij mannen. LDL-C-reductie en veiligheidsprofiel zijn vergelijkbaar tussen mannen en vrouwen die met ezetimib worden behandeld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Nustendi

Gelijktijdige toediening van bempedonzuur met doses ezetimib bij ratten in totale systemische blootstellingen van >50 maal de klinische blootstelling van de mens had geen invloed op het toxicologische profiel van bempedonzuur of ezetimib. Bempedonzuur in combinatie met ezetimib had geen invloed op de effecten op het embryofetale ontwikkelingsprofiel van bempedonzuur of ezetimib.

Bempedonzuur

In de standaardreeks genotoxiciteitsstudies is geen mutageen of clastogeen potentieel van bempedonzuur gevonden. In carcinogeniteitstudies bij knaagdieren over de gehele levensduur verhoogde bempedonzuur de incidentie van hepatocellulaire en schildklierfolliculaire tumoren bij mannetjesratten en hepatocellulaire tumoren bij mannetjesmuizen. Omdat het gaat om veel voorkomende tumoren die in bio-assays van de levensduur van knaagdieren worden waargenomen en het mechanisme voor tumorgenese ondergeschikt is aan een knaagdierspecifieke PPAR-alfa-activering, worden deze tumoren niet beschouwd als vertaalbaar naar een risico voor de mens.

Een verhoogd levergewicht en hepatocellulaire hypertrofie werden alleen bij ratten waargenomen en bleken na het herstel van 1 maand bij ≥ 30 mg/kg/dag of 4 keer de blootstelling van mensen bij 180 mg gedeeltelijk omkeerbaar. Reversibele, niet-nadelige veranderingen in de laboratoriumparameters die indicatief zijn voor deze levereffecten, een daling van de rode bloedcel- en stollingsparameters, en een toename van ureumstikstof en creatinine werden bij beide soorten bij te verdragen doses waargenomen. Het NOAEL (*no observed adverse effect level*) voor een bijwerking in de chronische studies was 10 mg/kg/dag en 60 mg/kg/dag bij respectievelijk ratten en apen, geassocieerd met blootstellingen van ≤ 15 keer de blootstelling van de mens bij 180 mg.

Bempedonzuur was niet teratogeen of toxisch voor embryo's of foetussen van drachtige konijnen in doses tot 80 mg/kg/dag of 12 maal de systemische blootstelling van de mens bij 180 mg. Drachtige ratten die 10, 30 en 60 mg/kg/dag bempedonzuur kregen tijdens de organogenese, hadden minder levensvatbare foetussen en het gewicht van het lichaam van de foetus was verminderd bij ≥ 30 mg/kg/dag of 4 maal de systemische blootstelling van de mens bij 180 mg. Bij alle doses werd bij blootstelling beneden de systemische blootstelling van de mens bij 180 mg een toegenomen incidentie van skeletbevindingen van de foetus (gebogen scapula en ribben) waargenomen. In een studie naar pre- en postnatale ontwikkeling hadden ratten die tijdens hun dracht en zoogperiode 5, 10, 20 en 30 mg/kg/dag bempedonzuur kregen toegediend, negatieve maternale effecten bij ≥ 20 mg/kg/dag en was er vermindering van het aantal levende jongen, de overleving, de groei, het leren en het geheugen van de jongen bij ≥ 10 mg/kg/dag, waarbij de blootstelling van de moederdieren bij 10 mg/kg/dag minder was dan de blootstelling van de mens bij 180 mg.

Toediening van bempedonzuur aan mannetjes- en vrouwtjesratten vóór de paring en tot en met dag 7 van de dracht bij vrouwelijke dieren leidde tot veranderingen in de oestruscycliciteit, een afname van het aantal corpora lutea en innestelingen bij ≥ 30 mg/kg/dag zonder effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid of de spermaparameters bij 60 mg/kg/dag (respectievelijk 4 en 9 maal de systemische blootstelling van de mens bij 180 mg).

Ezetimib

Dierproeven met betrekking tot de chronische toxiciteit van ezetimib hebben geen doelorganen voor toxische effecten vastgesteld. Bij honden die gedurende vier weken met ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/dag)

werden behandeld, werd de cholesterolconcentratie in de galblaasgal verhoogd met een factor 2,5 tot 3,5. In een eenjarig onderzoek bij honden die doses van maximaal 300 mg/kg/dag kregen, werd echter geen verhoogde incidentie van cholelithiasis of andere lever-/galeffecten waargenomen. Het belang van deze gegevens voor de mens is niet bekend. Een lithogene risicofactor die samenhangt met het therapeutische gebruik van ezetimib valt niet uit te sluiten.

In studies waarin ezetimib en statines gelijktijdig werden toegediend waren de waargenomen toxische effecten in wezen de effecten die doorgaans met statines gepaard gaan. Sommige van de toxische effecten waren meer uitgesproken dan bij behandeling met alleen statines werd waargenomen. Dit is toe te schrijven aan farmacokinetische en farmacodynamische interacties in de therapie met gelijktijdige toediening. Myopathieën traden bij ratten alleen op na blootstelling aan doses die verschillende malen hoger waren dan de therapeutische dosis van de mens (ongeveer 20 maal het AUC-niveau voor statines en 500 tot 2.000 maal het AUC-niveau voor de werkzame metabolieten).

In een reeks *in vivo*- en *in vitro*-tests vertoonde ezetimib, alleen of samen met statines toegediend, geen genotoxisch potentieel. Carcinogeniteitstests met ezetimib op de lange termijn waren negatief.

Ezetimib had geen gevolgen voor de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten, noch bleek het teratogeen bij ratten of konijnen, noch was het van invloed op de prenatale of postnatale ontwikkeling. Ezetimib ging door de placentabarière bij drachtige ratten en konijnen die meerdere doses van 1.000 mg/kg/dag kregen toegediend. De gelijktijdige toediening van ezetimib en statines was niet teratogeen bij ratten. Bij drachtige konijnen werd een klein aantal skeletmisvormingen waargenomen (gefuseerde borst- en staartwervels, beperkt aantal staartwervels). Het gelijktijdig toedienen van ezetimib met lovastatine leidde tot embryoletale effecten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460)
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Magnesiumstearaat (E470b)
Siliciumdioxide, colloidaal, watervrij (E551)
Natriumlaurylsulfaat (E487)
Povidon (K30) (E1201)

Filmomhulling

Gedeeltelijk gehydrolyseerd polyvinylalcohol (E1203)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)
Glycerolmonocaprylocapraat
Natriumlaurylsulfaat (E487)
Briljantblauw FCF aluminiumlak (E133)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

27 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyvinylchloride (PVC)/PCTFE/aluminium blisterverpakkingen.
Verpakkingsgrootten van 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 of 100 filmomhulde tabletten.
Polyvinylchloride (PVC)/PCTFE/aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen.
Verpakkingsgrootten van 10 x 1, 50 x 1 of 100 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1424

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27/03/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Duitsland

Piramal Healthcare UK Limited
Whalton Road
Northumberland
Morpeth
NE61 3YA
Verenigd Koninkrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nustendi 180 mg/10 mg filmomhulde tabletten
bempedonzuur/ezetimib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 180 mg bempedonzuur en 10 mg ezetimib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiters voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

10 filmomhulde tabletten

14 filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten

30 filmomhulde tabletten

84 filmomhulde tabletten

90 filmomhulde tabletten

98 filmomhulde tabletten

100 filmomhulde tabletten

10 x 1 filmomhulde tablet

50 x 1 filmomhulde tablet

100 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1424/001 10 filmomhulde tabletten
EU/1/20/1424/007 14 filmomhulde tabletten
EU/1/20/1424/002 28 filmomhulde tabletten
EU/1/20/1424/003 30 filmomhulde tabletten
EU/1/20/1424/008 84 filmomhulde tabletten
EU/1/20/1424/004 90 filmomhulde tabletten
EU/1/20/1424/005 98 filmomhulde tabletten
EU/1/20/1424/006 100 filmomhulde tabletten
EU/1/20/1424/009 10 x 1 filmomhulde tablet
EU/1/20/1424/010 50 x 1 filmomhulde tablet
EU/1/20/1424/011 100 x 1 filmomhulde tablet

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Nustendi 180 mg/10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nustendi 180 mg/10 mg filmomhulde tabletten
bempedonzuur/ezetimib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

Nustendi 180 mg/10 mg filmomhulde tablet bempedonzuur/ezetimib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Nustendi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Nustendi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Nustendi en hoe werkt het?

Nustendi is een geneesmiddel dat het gehalte 'slechte' cholesterol (ook wel 'LDL-cholesterol' genoemd), een soort vet, in het bloed verlaagt.

Nustendi bevat twee werkzame stoffen die uw cholesterol op twee manieren verlagen:

- bempedonzuur verlaagt de productie van cholesterol in de lever en verhoogt de verwijdering van LDL-cholesterol uit het bloed;
- ezetimib werkt in uw darmen door de hoeveelheid cholesterol die wordt opgenomen uit de voeding terug te dringen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Nustendi wordt gegeven aan volwassenen met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, aandoeningen die een hoog cholesterolgehalte in het bloed veroorzaken. Het wordt gegeven in aanvulling op een cholesterolverlagend dieet.

Nustendi wordt gegeven:

- als u een statine heeft gebruikt (zoals simvastatine, een veelgebruikt geneesmiddel dat een hoog cholesterolgehalte behandelt), samen met ezetimib, en deze middelen het LDL-cholesterol niet voldoende verlagen;
- als u ezetimib heeft gebruikt en dit het LDL-cholesterol niet voldoende verlaagt;
- om bempedonzuur en ezetimib te vervangen, als u deze geneesmiddelen als afzonderlijke tabletten heeft gebruikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Als u allergisch bent voor bempedonzuur, ezetimib of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6;
- als u zwanger bent;
- als u borstvoeding geeft;
- als u meer dan 40 mg simvastatine per dag neemt (een ander geneesmiddel dat wordt gebruikt om cholesterol te verlagen);
- samen met een statine als u momenteel leverproblemen ondervindt.
- Nustendi bevat ezetimib. Wanneer Nustendi samen met een statine wordt gegeven, dient u in de bijsluiters van die specifieke statine ook goed de informatie over ezetimib te lezen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u ooit jicht heeft gehad,
- als u ernstige nierproblemen heeft,
- als u matige of ernstige leverproblemen heeft. In dat geval wordt Nustendi niet aanbevolen.

Uw arts moet een bloedtest doen voordat u Nustendi begint in te nemen terwijl u ook een statine gebruikt. Dit is om te controleren hoe goed uw lever werkt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef Nustendi niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het gebruik van Nustendi is in deze leeftijdsgroep niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Nustendi nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Vertel het uw arts met name als u geneesmiddelen inneemt met een of meer van de volgende werkzame stoffen:

- atorvastatine, fluvastatine, pitastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine (gebruikt om cholesterol te verlagen en bekend als 'statines').
Het risico op spierziekte kan toenemen wanneer zowel een statine als Nustendi worden gebruikt. Vertel uw arts onmiddellijk over onverklaarbare spierpijn, gevoeligheid of zwakte;
- bosentan (gebruikt voor de behandeling van een aandoening die pulmonale arteriële hypertensie wordt genoemd);
- fimasartan (gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk en hartfalen);
- asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir (gebruikt voor de behandeling van hepatitis C);
- fenofibraat (ook gebruikt om cholesterol te verlagen).
Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van het gebruik van Nustendi samen met cholesterolverlagende geneesmiddelen die 'fibraten' worden genoemd;
- ciclosporine (vaak gebruikt bij orgaantransplantatiepatiënten);
- colestyramine (ook gebruikt voor lagere cholesterol), omdat het invloed heeft op de manier waarop ezetimib werkt;
- geneesmiddelen ter voorkoming van bloedstolsels, zoals warfarine en acenocoumarol, fluindion en fenprocoumon.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem dit middel niet als u zwanger bent, zwanger probeert te worden of denkt dat u zwanger bent, omdat dit een ongeboren baby kan schaden. Wordt u zwanger tijdens het gebruik van dit geneesmiddel? Bel dan onmiddellijk uw arts en stop met het innemen van Nustendi.

- **Zwangerschap**

Alvorens met de behandeling te beginnen, moet u bevestigen dat u niet zwanger bent en gebruik maakt van effectieve voorbehoedsmiddelen, zoals aanbevolen door uw arts. Als u anticonceptiepillen gebruikt en lijdt aan een aanval van diarree of braken die meer dan 2 dagen duurt, moet u gedurende 7 dagen na het verdwijnen van de klachten gebruik maken van een alternatief voorbehoedsmiddel (bijvoorbeeld condoms, pessarium).

Als u, nadat u bent begonnen met een behandeling met Nustendi, besluit dat u zwanger wilt worden, vertel het uw arts, omdat uw behandeling moet worden gewijzigd.

- **Borstvoeding**

U mag dit middel niet gebruiken als u borstvoeding geeft, omdat niet bekend is of Nustendi in de melk terechtkomt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Nustendi heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Sommige mensen kunnen zich echter duizelig voelen nadat zij Nustendi hebben genomen. Vermijd autorijden of het bedienen van machines als u denkt dat uw vermogen om te reageren minder is.

Nustendi bevat lactose en natrium

Als u door uw arts op de hoogte bent gesteld van een intolerantie voor sommige suikers, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is eenmaal daags één tablet.

Als u colestyramine inneemt, neem Nustendi dan minimaal 2 uur vóór of 4 uur na colestyramine.

Slik de tablet in zijn geheel door met voedsel of tussen de maaltijden door.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u laat op de dag merkt dat u een dosis bent vergeten, neem dan de gemiste dosis in en neem de volgende dag uw dosis op de normale tijd in.
- Als u merkt dat u de vorige dag uw dosis bent vergeten, neem uw tablet dan op de normale tijd die dag in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Nustendi zonder toestemming van uw arts, aangezien uw cholesterol weer kan stijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de volgende ernstige bijwerkingen heeft (frequenties zijn niet bekend):

- spierpijn of spierzwakte
- geelachtige huid en ogen, buikpijn, donkere urine, gezwollen enkels, verminderde eetlust en een vermoeid gevoel; dit kunnen tekenen van leverproblemen zijn
- allergische reacties, met inbegrip van huiduitslag en netelroos; rode uitslag met verdikking van de huid, soms met ronde vlekken (erythema multiforme)
- galstenen of ontsteking van de galblaas (wat kan leiden tot buikpijn, misselijkheid, braken), ontsteking van de alvleesklier (vaak met hevige buikpijn)
- vermindering van bloedplaatjes, wat blauwe plekken/bloedingen kan veroorzaken (trombocytopenie)

Andere bijwerkingen kunnen zich voordoen in de volgende frequenties:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- minder rode bloedcellen (bloedarmoede of anemie)
- verlaagde hemoglobineconcentratie (een eiwit in rode bloedcellen dat zuurstof vervoert)
- verhoogde urinezuurspiegel in het bloed, jicht
- verminderde eetlust
- duizeligheid, hoofdpijn
- hoge bloeddruk
- hoesten
- verstopping, diarree, buikpijn
- misselijkheid
- droge mond
- opgezette buik en gasvorming, ontsteking van de maagwand (gastritis)
- resultaten van bloedonderzoek die op leverafwijkingen duiden
- spierspasme, spierpijn, pijn in schouders, armen of benen, rugpijn, bloedonderzoek waaruit verhoogde creatininekinase blijkt (een laboratoriumtest op spierschade), spierzwakte, gewrichtspijn (artralgie)
- verhoogde concentraties creatinine en ureumstikstof in het bloed (laboratoriumtests van de nierfunctie)
- ongewone vermoeidheid of zwakte

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- opvlieger
- pijn in het bovenste deel van de maag, maagzuur, verstoorde spijsvertering (indigestie)
- jeuk
- zwelling van de benen of handen
- nekpijn, pijn op de borst, pijn
- verminderde glomerulaire filtratiesnelheid (een maat voor de werking van uw nieren)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- prikkelend gevoel
- depressie
- kortademigheid

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiters staat? U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen zijn bempedonzuur en ezetimib. Elke filmomhulde tablet bevat 180 mg bempedonzuur en 10 mg ezetimib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - lactosemonohydraat (zie einde van rubriek 2 onder “Nustendi bevat lactose en natrium”)
 - microkristallijne cellulose (E460)
 - natriumzetmeelglycolaat (type A) (zie einde van rubriek 2 onder “Nustendi bevat lactose en natrium”)
 - hydroxypropylcellulose (E463)
 - magnesiumstearaat (E470b)
 - siliciumdioxide, colloïdaal, watervrij (E551)
 - natriumlaurylsulfaat (E487) (zie einde van rubriek 2 onder “Nustendi bevat lactose en natrium”)
 - povidon (K30) (E1201)

- gedeeltelijk gehydrolyseerde polyvinylalcohol (E1203), talk (E553b), titaandioxide (E171), indigokarmijn aluminiumlak (E132), glycerolmonocaprylocapraat, briljantblauw FCF aluminiumlak (E133)

Hoe ziet Nustendi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De filmomhulde tabletten zijn blauw, ovaal, met de inscriptie “818” aan één kant en “ESP” aan de andere kant. Afmetingen van de tablet: 15 mm × 7 mm × 5 mm.

Nustendi wordt geleverd in plastic/aluminium blisterverpakkingen in dozen van 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 of 100 filmomhulde tabletten of eenheidsdosisblisterverpakkingen in dozen van 10 x 1, 50 x 1 of 100 x 1 filmomhulde tabletten.

Mogelijk worden in uw land niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Duitsland

Fabrikant

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Duitsland

Piramal Healthcare UK Limited
Whalton Road
Northumberland
Morpeth
NE61 3YA
Verenigd Koninkrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.