

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nustendi 180 mg/10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține acid bempedoic 180 mg și ezetimib 10 mg.

Excipient(ti) cu efect cunoscut

Un comprimat filmat de 180 mg/10 mg conține lactoză 71,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat oval, de culoare albastră de aproximativ 15,00 mm × 7,00 mm × 5,00 mm marcat cu „818” pe o față și cu „ESP” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nustendi este indicat în tratamentul adulților cu hipercolesterolemie primară (formele heterozigotă familială și nefamilială) sau cu dislipidemie mixtă, ca adaos la dietă:

- în asociere cu o statină la pacienții care nu obțin valorile-țintă ale LDL-C cu doza maximă tolerată de statină în asociere cu ezetimib (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4),
- în monoterapie la pacienții cu intoleranță sau contraindicații la statine și care nu pot obține valoarea țintă a LDL-C cu ezetimib în monoterapie,
- la pacienții deja tratați cu terapie asociată de acid bempedoic și ezetimib sub formă de comprimate distincte, asociate sau nu cu o statină.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Nustendi este de un comprimat filmat de 180 mg/10 mg administrat o dată pe zi.

Administrarea concomitentă cu chelatori de acizi biliari

Administrarea Nustendi se efectuează cu cel puțin 2 ore înainte sau cu cel puțin 4 ore după administrarea chelatorilor de acizi biliari.

Administrarea concomitentă cu simvastatină

Când Nustendi se administrează concomitent cu simvastatină, doza de simvastatină trebuie limitată la 20 mg pe zi (sau 40 mg pe zi la pacienții cu hipercolesterolemie severă și risc mare de complicații

cardiovasculare, care nu au atins țintele terapeutice sub tratament cu doze mai mici și când se așteptă ca beneficiile să depășească riscurile potențiale) (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă (definită ca rată de filtrare glomerulară estimată [RFG_e] < 30 ml/minut/1,73 m²) sunt limitate, iar acidul bempedoic nu a fost studiat la pacienți cu boală renală în stadiu terminal (BRST) tratați prin dializă. La acești pacienți poate fi necesară monitorizare suplimentară pentru depistarea reacțiilor adverse în cazul administrării de Nustendi (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh). Tratamentul cu Nustendi nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh) sau severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) deoarece nu se cunosc efectele expunerii crescute la ezetimib (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Nustendi la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Comprimatul filmat se administrează pe cale orală cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcina (vezi pct. 4.6).
- Alăptarea (vezi pct. 4.6).
- Utilizarea concomitentă cu simvastatină în doze > 40 mg pe zi (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).
- Utilizarea concomitentă de Nustendi și statine este contraindicată la pacienții cu boală hepatică activă sau creșteri persistente inexplicabile ale transaminazelor serice.
- În cazul administrării concomitente de Nustendi și o statină, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) corespunzător statinei respective.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Risc potențial de miopatie la utilizarea concomitentă de statine

Acidul bempedoic mărește concentrațiile plasmatice ale statinelor (vezi pct. 4.5). În unele cazuri, statinele cauzează miopatie. În cazuri rare, miopatia se poate manifesta ca rabdomioliză însoțită sau nu de insuficiență renală acută secundară mioglobinuriei și poate duce la deces. Din experiența după punerea pe piață cu ezetimib, s-au raportat cazuri foarte rare de miopatii și rabdomioliză. Majoritatea pacienților care au dezvoltat rabdomioliză luau o statină concomitent cu ezetimib.

Pacienții tratați cu Nustendi ca terapie asociată la o statină trebuie monitorizați pentru depistarea reacțiilor adverse care se asociază cu utilizarea unor doze mari de statine. Toți pacienții tratați cu Nustendi în asociere cu o statină trebuie instruiți cu privire la riscul potențial mărit de miopatie și informați să raporteze cu promptitudine orice dureri, sensibilitate sau slăbiciune musculare inexplicabile. Dacă apar astfel de simptome în timp ce pacientul este tratat cu Nustendi și o statină, se

vor avea în vedere scăderea dozei maxime a statinei respective sau utilizarea altei statine, oprirea tratamentului cu Nustendi și inițierea altei terapii hipolipemiante cu supravegherea strictă a valorilor parametrilor profilului lipidic și a reacțiilor adverse. Dacă se confirmă prezența unei miopatii prin concentrația creatinfosfokinazei (CPK) $> 10 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSVN), se va opri imediat administrarea de Nustendi și a oricărei statine care se utilizează concomitent.

Miozita cu o concentrație a CPK $> 10 \times$ LSVN a fost raportată rar în asocieri cu utilizarea de acid bempedoic și terapie de fond cu simvastatină în doză de 40 mg. Este contraindicată utilizarea concomitentă de simvastatină în doze > 40 mg pe zi și Nustendi (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Creșterea valorilor acidului uric seric

Este posibil ca acidul bempedoic să ducă la creșterea valorilor acidului uric seric din cauza efectului inhibitor asupra OAT2 la nivelul tubulilor renali și să provoace sau să exacerbeze hiperuricemia și precipitarea gutei la pacienții cu antecedente de gută sau cu predispoziție pentru această boală (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu Nustendi se va opri dacă apare hiperuricemie însoțită de simptome de gută.

Creșterea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice

În studiile clinice s-au raportat creșteri de $> 3 \times$ LSVN ale concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice alaninaminotransferaza (ALT) și aspartataminotransferaza (AST) în asocieri cu acidul bempedoic. Aceste creșteri au fost asimptomatice și nu s-au asociat cu creșteri $\geq 2 \times$ LSVN ale bilirubinei sau cu coleastă și au revenit la valoarea inițială în condițiile continuării sau opririi tratamentului. În studiile controlate privind administrarea concomitentă la pacienți tratați cu ezetimib și o statină, s-au observat creșteri consecutive ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor ($\geq 3 \times$ LSVN). La inițierea terapiei se vor efectua teste de evaluare a funcției hepatice. Se oprește tratamentul cu Nustendi dacă persistă concentrațiile plasmatice crescute ale transaminazelor $> 3 \times$ LSVN (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Insuficiență renală

Experiența clinică provenită din administrarea acidului bempedoic la pacienții cu insuficiență renală severă (definită ca valori ale RFG < 30 ml/minut/1,73 m²) este limitată, iar acidul bempedoic nu a fost studiat la pacienții cu BRST tratați prin dializă (vezi pct. 5.2). La acești pacienți poate fi necesară monitorizare suplimentară pentru depistarea reacțiilor adverse în cazul administrării de Nustendi.

Insuficiență hepatică

Deoarece nu se cunosc efectele expunerii crescute la ezetimib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa B și C conform clasificării Child-Pugh) tratamentul cu Nustendi este contraindicat (vezi pct. 5.2).

Fibrați

Siguranța și eficacitatea administrării concomitente de ezetimib și fibrați nu au fost stabilite. Dacă un pacient tratat cu Nustendi și fenofibrat este suspectat de litiază biliară, se recomandă investigații ale colecistului, iar tratamentul trebuie oprit (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Ciclosporină

Se recomandă precauție în cazul inițierii terapiei cu Nustendi la pacienți tratați cu ciclosporină. Concentrațiile de ciclosporină trebuie monitorizate la pacienții tratați concomitent cu Nustendi și ciclosporină (vezi pct. 4.5).

Anticoagulante

În cazul asocierii de Nustendi la tratamentul cu warfarină, alte anticoagulante cumarinice sau fluindionă, se vor monitoriza în mod adecvat valorile raportului internațional normalizat (INR) (vezi pct. 4.5).

Contracepția

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Pacientele trebuie sfătuite să întrerupă administrarea de Nustendi înainte să înceteze măsurile contraceptive dacă intenționează să rămână gravide.

Excipienți

Nustendi conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat de 180 mg/10 mg (doza zilnică), adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice de farmacocinetică privind interacțiunile Nustendi cu alte medicamente. Interacțiunile cu alte medicamente identificate în studiile efectuate cu acid bempedoic sau ezetimib determină interacțiunile care pot surveni în asociere cu tratamentul cu Nustendi.

Efectele altor medicamente asupra substanțelor individuale din componența Nustendi

Fibrați

Administrarea concomitentă de fenofibrat sau gemfibrozil duce la o creștere modestă a concentrațiilor totale de ezetimib (de aproximativ 1,5 și 1,7 ori). Fenofibratul poate mări excreția de colesterol în bilă, ceea ce provoacă litiază biliară. Într-un studiu preclinic efectuat la câine, ezetimibul a dus la creșterea valorilor colesterolului în bila din colecist (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude riscul de litiază asociat tratamentului cu Nustendi.

Dacă se suspectează litiază biliară la un pacient tratat cu Nustendi și fenofibrat, se recomandă investigații ale colecistului și se va avea în vedere utilizarea altui tratament hipolipemiant (vezi pct. 4.4).

Ciclosporină

Într-un studiu efectuat la opt pacienți aflați după transplant renal cu valori ale clearance-ului creatininei > 50 ml/minut și tratați cu doze stabile de ciclosporină, o doză unică de ezetimib 10 mg a dus la creșterea de 3,4 ori (interval, 2,3 și 7,9 ori) a valorii medii a ariei de sub curbă (ASC) corespunzătoare concentrației în funcție de timp pentru ezetimib total comparativ cu o populație de voluntari sănătoși, tratați numai cu ezetimib, din alt studiu (n = 17). În alt studiu, un pacient cu transplant renal cu insuficiență renală severă tratat cu ciclosporină și multe alte medicamente a demonstrat o creștere de 12 ori a expunerii la ezetimib total comparativ cu subiecți control tratați numai cu ezetimib. Într-un studiu încrucișat cu două perioade efectuat la 12 voluntari sănătoși, administrarea zilnică de ezetimib 20 mg timp de 8 zile cu o doză unică de 100 mg de ciclosporină în ziua 7 a dus la o creștere medie de 15 % a ASC corespunzătoare ciclosporinei (interval, între scădere cu 10 % și creștere cu 51 %) comparativ cu utilizarea numai a unei doze unice de 100 mg de ciclosporină. Nu s-a efectuat niciun studiu controlat privind efectul administrării concomitente de ezetimib asupra expunerii la ciclosporină la pacienți cu transplant renal. Se recomandă precauție la inițierea tratamentului cu Nustendi la pacienți tratați cu ciclosporină. Se vor determina concentrațiile de ciclosporină la pacienții tratați concomitent cu Nustendi și ciclosporină (vezi pct. 4.4).

Colestiramină

Administrarea concomitentă de colestiramină a redus valoarea medie a ASC corespunzătoare ezetimibului total (ezetimib plus ezetimib glucuronoconjugat) cu aproximativ 55 %. Din cauza acestei interacțiuni se pot obține valori mai mici de reducere a colesterolului de tip lipoproteină cu densitate mică (LDL-C) atinse prin asocierea Nustendi la colestiramină (vezi pct. 4.2).

Interacțiuni cu alte medicamente mediate de transportorii medicamentelor

Studiile *in vitro* privind interacțiunile cu alte medicamente sugerează că acidul bempedoic, dar și metabolitul său activ și forma glucuronoconjugată nu sunt substraturi ai transportorilor bine caracterizați ai medicamentelor, cu excepția acidului formei glucuronoconjugate a acidului bempedoic, care este substrat al OAT3.

Probenecid

Probenecidul, un inhibitor al glucuronoconjugării, a fost studiat în vederea evaluării efectului potențial al acestor inhibitori asupra profilului farmacocinetic al acidului bempedoic. Administrarea de acid bempedoic în doză de 180 mg pe fondul probenecid la starea de echilibru a dus la o creștere de 1,7 ori a ASC corespunzătoare acidului bempedoic și la o creștere de 1,9 ori a valorii ASC corespunzătoare metabolitului activ al acidului bempedoic (ESP15228). Aceste creșteri nu au semnificație clinică și nu au un impact asupra dozelor recomandate.

Efectele substanțelor individuale din componența Nustendi asupra altor medicamente

Statine

Interacțiunile farmacocinetice dintre acidul bempedoic acid 180 mg și simvastatina 40 mg, atorvastatina 80 mg, pravastatina 80 mg și rosuvastatina 40 mg au fost evaluate în studii clinice. Administrarea unei doze unice de simvastatină 40 mg pe fondul acidului bempedoic în doză de 180 mg la starea de echilibru a dus la o creștere de 2 ori a expunerii la simvastatină. Creșteri de 1,4 ori până la 1,5 ori ale valorilor ASC pentru atorvastatină, pravastatină și rosuvastatină (administrare în doze unice) și/sau metabolizilor lor majori au fost observate în condițiile administrării concomitente cu acid bempedoic 180 mg. Creșteri mai mari au fost observate când aceste statine au fost administrate concomitent cu o doză de 240 mg de acid bempedoic, mai mare decât cea terapeutică (vezi pct. 4.4).

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic când ezetimibul a fost administrat concomitent cu atorvastatină, simvastatină, pravastatină, lovastatină, fluvastatină sau rosuvastatină.

Interacțiuni cu alte medicamente mediate de transportorii medicamentelor

La concentrațiile semnificative clinic, acidul bempedoic și forma sa glucuronoconjugată au un efect inhibitor slab asupra OATP1B1 și OATP1B3. Administrarea concomitentă de Nustendi cu medicamente care sunt substraturi ale OATP1B1 sau OATP1B3 (cum ar fi bosentan, fimasartan, asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir și statine cum ar fi atorvastatină, pravastatină, fluvastatină, pitavastatină, rosuvastatină și simvastatină [vezi pct. 4.4]) poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente.

Acidul bempedoic are efect inhibitor asupra OAT2 *in vitro*, care ar putea fi și mecanismul care duce la creșterile minore ale valorilor creatininei serice și acidului uric seric (vezi pct. 4.8). Acțiunea inhibitorie a acidului bempedoic asupra OAT2 poate de asemenea să ducă la creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi pentru OAT2. La concentrațiile semnificative clinic, este posibil ca acidul bempedoic să aibă un efect inhibitor slab asupra OAT3.

Anticoagulante

Administrarea concomitentă de ezetimib (10 mg o dată pe zi) nu a avut efect semnificativ asupra biodisponibilității warfarinei și timpului de protrombină într-un studiu efectuat la 12 bărbați adulți sănătoși. Cu toate acestea, după punerea pe piață s-au raportat cazuri de creștere a INR-ului în urma adăugării de ezetimib la pacienți tratați cu warfarină sau fluindionă.

În cazul asocierii de Nustendi la tratamentul cu warfarină, alte anticoagulante cumarinice sau fluindionă, se vor monitoriza în mod adecvat valorile INR-ului (vezi pct. 4.4).

Alte interacțiuni studiate

Acidul bempedoic nu a avut niciun efect asupra profilului farmacocinetic al contraceptivului oral noretindronă/etinilestradiol. În studiile privind interacțiunile clinice, ezetimib nu a avut niciun efect asupra profilului farmacocinetic al contraceptivelor orale etinilestradiol și levonorgestrel. Acidul bempedoic nu a avut niciun efect asupra profilului farmacocinetic sau farmacodinamicii metforminei.

În studiile privind interacțiunile clinice, ezetimib nu a avut niciun efect asupra profilului farmacocinetic al dapsoniei, dextrometorfanului, digoxinei, glipizidului, tolbutamidei sau midazolamului, în condițiile administrării concomitente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nustendi este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Datele provenite din utilizarea Nustendi la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile cu acid bempedoic la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Deoarece acidul bempedoic reduce sinteza colesterolului și posibil sinteza altor derivați de colesterol necesari pentru dezvoltarea fetală normală, Nustendi poate cauza efecte dăunătoare asupra fătului în cazul administrării la femei gravide. Tratamentul cu Nustendi trebuie oprit înainte de momentul concepției sau cât mai repede după confirmarea sarcinii (vezi pct. 4.3).

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acidul bempedoic/metaboliții acestuia sau ezetimibul/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Din cauza potențialului apariției unor reacții adverse grave, alăptarea trebuie oprită în timpul tratamentului cu Nustendi. Nustendi este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Datele privind efectul Nustendi asupra fertilității la om sunt inexistente. Pe baza studiilor la animale, nu se anticipează efecte asupra funcției de reproducere sau fertilității asociate tratamentului cu Nustendi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nustendi are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul în care pacientul conduce vehicule sau folosește utilaje, trebuie avut în vedere faptul că s-au raportat amețeli la administrarea de acid bempedoic și ezetimib (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt hiperuricemie (4,7 %) și constipație (4,7 %).

În analiza cumulată a studiilor clinice controlate cu placebo efectuate cu acid bempedoic, față de placebo, un număr mai mare de pacienți tratați cu acid bempedoic au oprit tratamentul din cauza spasmelor musculare (0,7 % față de 0,3 %), diareii (0,5 % față de < 0,1 %), durerii la nivelul extremităților (0,4 % față de 0) și greață (0,3 % față de 0,2 %), însă diferențele între acidul bempedoic și placebo nu au fost semnificative.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în asociere cu Nustendi sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de categoria de frecvență în tabelul 1. Pentru a contura o imagine cât mai exhaustivă a profilului de siguranță al tratamentului cu Nustendi sunt prezentate orice alte reacții adverse raportate în asociere cu acidul bempedoic sau cu ezetimib.

Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Categoriile de frecvență
Reacții adverse asociate tratamentului cu Nustendi		
Tulburări hematologice și limfatică	Anemie Scădere a concentrației de hemoglobină	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperuricemie ^a	Frecvente
	Scădere a apetitului alimentar	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli Cefalee	Frecvente
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Constipație Diaree Dureri abdominale Greață Uscăciune a gurii Flatulență Gastrită	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creștere a valorilor parametrilor funcției hepatice ^b	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dorsalgie Spasme musculare Mialgie Durere la nivelul extremităților Artralgie	Frecvente

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Categoriile de frecvență
Tulburări renale și ale căilor urinare	Valori crescute ale creatininemiei	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate Astenie	Frecvente
Reacții adverse suplimentare asociate acidului bempedoic		
Tulburări metabolice și de nutriție	Gută	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Concentrații plasmatice crescute ale aspartataminotransferazei	Frecvente
	Concentrații plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Concentrații plasmatice crescute ale ureei Rată de filtrare glomerulară redusă	Mai puțin frecvente
Reacții adverse suplimentare asociate ezetimib		
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate, inclusiv erupție cutanată tranzitorie, urticarie, anafilaxie și angioedem	Cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	Depresie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Parestezii ^c	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Bufeuri	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Dispepsie Boală de reflux gastroesofagian	Mai puțin frecvente
	Pancreatită	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hepatobiliare	Concentrații plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei Concentrații plasmatice crescute ale aspartataminotransferazei Concentrații plasmatice crescute ale gamaglutamiltransferazei	Mai puțin frecvente
	Hepatită Litiază biliară Colecistită	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit ^c	Mai puțin frecvente
	Eritem polimorf	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Concentrații plasmatice ale crescute ale CPK	Frecvente
	Durere cervicală Slăbiciune musculară ^c	Mai puțin frecvente
	Miopatie/rabdomioliză	Cu frecvență necunoscută

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Categoriile de frecvență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere toracică Durere Edem periferic ^c	Mai puțin frecvente

- Hiperuricemia include hiperuricemie și creșterea valorilor acidului uric seric
- Creșterea valorilor parametrilor de evaluare a funcției hepatice include creșterea valorilor parametrilor funcției hepatice și anomalii ale acestor valori
- Reacții adverse asociate tratamentului concomitent cu ezetimib și statine

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Creșterea valorilor acidului uric seric

Nustendi mărește valorile acidului uric seric, posibil legate de inhibarea OAT2 de la nivel tubular renal, exercitată de acidul bempedoic (vezi pct. 4.5). O creștere medie de 0,6 mg/dl (35,7 micromoli/l) a acidului uric comparativ cu valoarea inițială a fost observată cu Nustendi la 12 săptămâni. Creșteri ale valorilor acidului uric seric au survenit de obicei în primele 4 săptămâni de tratament și au revenit la valorile inițiale după oprirea tratamentului. Nu s-au raportat cazuri de gută în asociere cu tratamentul cu Nustendi. În analiza cumulată a studiilor controlate cu placebo efectuate cu acid bempedoic, gută a fost raportată la 1,4 % din pacienții tratați cu acid bempedoic și 0,4 % din cei cărora li s-a administrat placebo. În ambele grupuri de tratament a existat o probabilitate mai mare ca pacienții care au raportat gută să aibă antecedente de gută și/sau valori ale acidului uric seric la momentul inițierii terapiei care depășeau LSVN (vezi pct. 4.4).

Efecte asupra valorilor creatininei serice și azotului uric seric (BUN)

Nustendi crește valorile creatininei serice și BUN. O creștere medie de 0,02 mg/dl (1,8 micromoli/l) a valorilor creatininei serice și o creștere medie de 2,7 mg/dl (1,0 micromol/l) a valorilor BUN comparativ cu valoarea inițială a fost observată cu Nustendi la 12 săptămâni. Creșterile valorilor creatininei serice și BUN au survenit de obicei în primele 4 săptămâni de tratament, s-au menținut stabile și au revenit la valorile inițiale după încetarea tratamentului.

Este posibil ca aceste creșteri observate ale valorilor creatininei serice să fie asociate cu efectul inhibitor manifestat de acidul bempedoic asupra secreției de creatinină dependente de OAT2 la nivelul tubulilor renali (vezi pct. 4.5), care reprezintă o interacțiune dintre un medicament și un substrat endogen și nu pare să indice deteriorarea funcției renale. Aceste efect trebuie avut în vedere când se interpretează modificările valorilor estimate ale clearance-ului creatininei la pacienții tratați cu Nustendi, mai ales la pacienții care prezintă afecțiuni sau care utilizează medicamente care impun monitorizarea regulată a valorilor estimate ale clearance-ului creatininei.

Creșterea concentrațiilor plasmaticice ale enzimelor hepatice

Creșteri ale concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor hepatice (AST și/sau ALT) $\geq 3 \times$ LSVN au fost raportate la 2,4 % din pacienții tratați cu Nustendi comparativ cu zero cazuri la pacienții care au utilizat placebo. În patru studii clinice controlate efectuate cu acid bempedoic, incidența creșterilor ($\geq 3 \times$ LSVN) concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor hepatice (AST și/sau ALT) a fost de 0,7 % la pacienții tratați cu acid bempedoic și de 0,3 % la cei care au utilizat placebo. În studiile clinice controlate care au evaluat asocierea ezetimibului administrat inițial concomitent cu o statină, incidența creșterilor consecutive ($\geq 3 \times$ LSVN) ale concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor hepatice a fost de 1,3 % la pacienții tratați cu ezetimib în asociere cu statine și de 0,4 % la pacienții care au utilizat numai statine. Creșterile concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor asociate utilizării de acid bempedoic sau de ezetimib nu s-au asociat cu prezența altor semne sugestive de disfuncție hepatică (vezi pct. 4.4).

Scăderea concentrației de hemoglobină

În analiza cumulată a studiilor clinice controlate cu placebo efectuate cu acid bempedoic, s-a observat o scădere a concentrației de hemoglobină comparativ cu momentul inițierii terapiei ≥ 20 g/l și $<$ limita inferioară a valorilor normale (LIVN) la o proporție de 4,6 % din pacienții din grupul de tratament cu acid bempedoic față de 1,9 % din grupul la care s-a administrat placebo. Scăderi similare ale

concentrației hemoglobinei de peste 50 g/l și < LIVN au fost raportate în grupul de tratament cu acid bempedoic și în cel placebo (0,2 % față de, respectiv, 0,2 %). Scăderile concentrației de hemoglobină au survenit de obicei în primele 4 săptămâni de tratament și au revenit la valorile inițiale după oprirea tratamentului. Dintre pacienții cu concentrații normale ale hemoglobinei la momentul inițierii terapiei, 1,4 % din grupul de tratament cu acid bempedoic și 0,4 % din cel cu placebo au prezentat concentrații ale hemoglobinei sub LIVN în timpul tratamentului. Anemia a fost raportată la 2,5 % din pacienții tratați cu acid bempedoic și 1,6 % din cei tratați cu placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin **intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.**

4.9 Supradozaj

În cazul în care apare un supradozaj, pacientului trebuie să i se administreze tratament simptomatic, iar măsurile de susținere se vor institui după caz.

Acid bempedoic

În studiile clinice s-au administrat doze de până la 240 mg/zi (de 1,3 ori doza recomandată aprobată) fără semne de toxicitate care să impună limitarea dozei. În studiile experimentale efectuate la animal nu s-au observat evenimente adverse pentru expuneri de până la 14 ori mai mari decât cele atinse la pacienții tratați cu acid bempedoic în doză de 180 mg o dată pe zi.

Ezetimib

În studiile clinice, administrarea de ezetimib în doză de 50 mg/zi la 15 voluntari sănătoși timp de până la 14 zile sau de 40 mg/zi la 18 pacienți cu hipercolesterolemie primară timp de până la 56 de zile nu a mărit incidența evenimentelor adverse. La animale nu s-au observat efecte toxice după doze orale unice de 5000 mg/kg de ezetimib administrate la șobolan și șoarece și de 3000 mg/kg la câine.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente hipolipemiante în asociere cu alte medicamente, codul ATC: C10BA10

Mecanism de acțiune

Nustendi conține acid bempedoic și ezetimib, două substanțe cu efect de scădere a LDL-C cu mecanisme complementare de acțiune. Nustendi reduce concentrațiile crescute de LDL-C prin efectul dublu inhibitor asupra sintezei de colesterol din ficat și asupra absorbției colesterolului la nivel intestinal.

Acid bempedoic

Acidul bempedoic este un inhibitor de adenzin trifosfat-citrat liază (ACL) care duce la scăderea valorilor LDL-C datorită inhibării sintezei de colesterol la nivel hepatic. În calea biologică a sintezei colesterolului, ACL este o enzimă situată în amonte de HMG-CoA (3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A)-reductaza. Acidul bempedoic necesită activarea coenzimei A (CoA) de către acil-CoA sintetaza 1 cu lanț foarte lung (ACSVL1) la forma de ETC-1002-CoA. ACSVL1 este exprimată în principal la nivel hepatic și nu la nivelul mușchiului scheletic. Efectul inhibitor asupra ACL exercitat de ETC-1002-CoA determină reducerea sintezei de colesterol în ficat și reduce valorile LDL-C din sânge prin stimularea receptorilor pentru lipoproteina cu densitate mică. În

plus, inhibarea ACL de către ETC-1002-CoA provoacă în același timp supresia sintezei hepatice de acizi grași.

Ezetimib

Ezetimibul reduce colesterolul din sânge prin efectul inhibitor asupra absorbției de colesterol la nivelul intestinului subțire. S-a demonstrat că, la nivel molecular, ținta acțiunii manifestate de ezetimib este transportorul de sterol Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), cu rol în preluarea la nivel intestinal a colesterolului și fitosterolilor. Ezetimib se localizează la nivelul marginii în perie a intestinului subțire și inhibă absorbția de colesterol, ceea ce duce la reducerea cantității de colesterol care ajunge din intestin în ficat.

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu hipercolesterolemie sau dislipidemie mixtă, administrarea de acid bempedoic și ezetimib în monoterapie sau în combinație cu alte medicamente hipolipemice determină scăderea concentrațiilor plasmatiche ale LDL-C, a formelor de colesterol diferite de colesterolul de tip lipoproteină cu densitate mică (non-HDL-C), de apolipoproteină B (apo B) și de colesterol total (CT).

Deoarece pacienții cu diabet zaharat au un risc mărit de boala cardiovasculară aterosclerotică, studiile clinice efectuate cu acid bempedoic au înrolat pacienți cu diabet zaharat. În subsetul de pacienți cu diabet zaharat s-au observat valori mai mici ale HbA1c comparativ cu placebo (în medie, 0,2 %). La pacienții fără diabet zaharat nu s-au observat diferențe în ceea ce privește HbA1c între acidul bempedoic și placebo și nici în privința incidenței hipoglicemiei.

Electrofiziologie cardiacă

A fost derulat un studiu de evaluare a intervalului QT pentru acidul bempedoic. În doză de 240 mg (de 1,3 ori mai mare decât doza recomandată aprobată), acidul bempedoic nu determină o prelungire a intervalului QT care să fie relevantă clinic.

Nu a fost evaluat efectul ezetimibului sau al comprimatului combinat de Nustendi asupra intervalului QT.

Eficacitate și siguranță clinică

S-a demonstrat că ezetimibul în doză de 10 mg reduce incidența evenimentelor cardiovasculare. Efectul acidului bempedoic asupra morbidității și mortalității de cauză cardiovasculară nu a fost stabilit.

Eficacitatea administrării Nustendi a fost evaluată într-o analiză de sensibilitate efectuată la 301 pacienți tratați în studiul 1002-053. Această analiză a exclus toate datele provenite din 3 centre de studiu (81 de pacienți) din cauza lipsei sistematice a complianței pacienților la cele patru tratamente utilizate. Studiul a fost un studiu multicentric cu 4 brațe de tratament, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele și durată de 12 săptămâni și a înrolat pacienți cu nivel mare de risc cardiovascular și hiperlipidemie. Pacienții randomizați în raport de 2:2:2:1 au utilizat fie Nustendi oral în doză de 180 mg/10 mg pe zi (n = 86), fie acid bempedoic 180 mg pe zi (n = 88), fie ezetimib 10 mg pe zi (n = 86) fie placebo o dată pe zi (n = 41) ca terapie asociată la tratamentul cu doza maximă tolerată de statine. Tratamentul cu doza maximă tolerată de statine a putut include scheme de tratament cu statine diferite de cele cu administrare zilnică sau chiar absența statinei. Pacienții au fost stratificați în funcție de riscul cardiovascular și de doza de statină utilizată la momentul inițial și de frecvența administrării acesteia. Pacienții tratați cu simvastatină în doză zilnică de 40 mg sau mai mare au fost excluși din studiu.

Caracteristicile demografice și cele clinice de la momentul inițial al studiului au fost echilibrate între brațele de tratament. Per total, vârsta medie la momentul inițial a fost de 64 de ani (interval: 30 - 87 de ani), 50 % aveau vârsta \geq 65 de ani, 50 % erau femei, 81 % albi, 17 % negri, 1% asiatici și 1 % alții. La momentul randomizării pacienților, 61 % din pacienții tratați cu Nustendi, 69 % din cei tratați cu acid bempedoic, 63 % din cei tratați cu ezetimib și 66 % din cei care au utilizat placebo erau tratați cu

statine; 36 % din pacienții tratați cu Nustendi, 35 % din cei tratați cu acid bempedoic, 29 % din cei tratați cu ezetimib și 41 % din cei tratați cu placebo erau în tratament intensiv cu statine. Valoarea medie inițială a LDL-C a fost de 149,7 mg/dl (3,9 mmol/l). Majoritatea pacienților (94 %) a încheiat studiul.

Nustendi a redus semnificativ LDL-C față de inițial la 12 săptămâni comparativ cu placebo (-38,0 %; ÎI 95 %: -46,5 %, -29,6 %; $p < 0,001$). Efectele maxime de scădere a LDL-C au fost observate încă din săptămâna 4, iar eficacitatea s-a menținut pe toată durata studiului. De asemenea, Nustendi a redus semnificativ non-HDL-C, apo B și CT (vezi tabelul 2).

Tabelul 2: Efectele tratamentului cu Nustendi asupra parametrilor lipidici la pacienții cu risc cardiovascular mare și hiperlipidemie în terapie de fond cu statine (modificare medie procentuală față de inițial la 12 săptămâni)

	Nustendi 180 mg/10 mg n = 86	Acid bempedoic 180 mg n = 88	Ezetimib 10 mg n = 86	Placebo n = 41
LDL-C, n	86	88	86	41
Media LS (ES)	-36,2 (2,6)	-17,2 (2,5)	-23,2 (2,2)	1,8 (3,5)
non-HDL-C, n	86	88	86	41
Media LS (ES)	-31,9 (2,2)	-14,1 (2,2)	-19,9 (2,1)	1,8 (3,3)
apo B, n	82	85	84	38
Media LS (ES)	-24,6 (2,4)	-11,8 (2,2)	-15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
CT, n	86	88	86	41
Media LS (ES)	-26,4 (1,9)	-12,1 (1,8)	-16,0 (1,6)	0,7 (2,5)

apo B = apolipoproteină B; ES = eroare standard; HDL-C = colesterol de tip lipoproteină cu densitate mare (high-density lipoprotein cholesterol); LDL-C = colesterol de tip lipoproteină cu densitate mică (low-density lipoprotein cholesterol); LS = cele mai mici pătrate (least squares); CT = colesterol total.

Terapie de fond cu statine: atorvastatină, lovastatină, pitavastatină, pravastatină, rosuvastatină, simvastatină.

Asocierea acidului bempedoic la terapia de fond cu ezetimib

Studiul 1002-048 a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, cu durata de 12 săptămâni care a evaluat eficacitatea acidului bempedoic comparativ cu placebo în privința scăderii valorilor LDL-C în condițiile asocierii la ezetimib la pacienți cu valori crescute ale LDL-C și cu antecedente de intoleranță la statine, care nu puteau tolera decât cea mai mică doză inițială aprobată de statină. Studiul a înrolat 269 pacienți randomizați în raport 2:1 pentru a utiliza fie acid bempedoic (n = 181) fie placebo (n = 88) ca terapie asociată la ezetimib în doză zilnică de 10 mg timp de 12 de săptămâni.

În general, vârsta medie la momentul inițial a fost de 64 de ani (interval: 30 - 86 de ani), 55 % au avut vârsta ≥ 65 de ani, 61 % erau femei, 89 % albi, 8 % negri, 2 % asiatici și 1 % alții. Valoarea medie inițială a LDL-C a fost de 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l). La momentul randomizării, 33 % din pacienții tratați cu acid bempedoic și 28 % din cei care au utilizat placebo făceau tratament cu statine în doză mai mică sau egală cu dozele minime aprobate. Asocierea de acid bempedoic în tratamentul pacienților care utilizau terapie de fond cu ezetimib a redus semnificativ LDL-C față de inițial la 12 săptămâni comparativ cu placebo și ezetimib ($p < 0,001$ %). De asemenea, asocierea de acid bempedoic la pacienții care utilizau terapie de fond cu ezetimib a redus semnificativ non-HDL-C, apo B și CT (vezi tabelul 3).

Tabelul 3: Efectele tratamentului cu acid bempedoic comparativ cu placebo la pacienți cu intoleranță la statine care utilizau terapie de fond cu ezetimib (modificare procentuală medie la 12 săptămâni față de inițial)

	Studiul 1002-048 (N = 269)	
	Acid bempedoic 180 mg + terapie de fond cu ezetimib 10 mg n = 181	Placebo + terapie de fond cu ezetimib 10 mg n = 88
LDL-C ^a , n	175	82
Media LS	-23,5	5,0
non-HDL-C ^a , n	175	82
Media LS	-18,4	5,2
apo B ^a , n	180	86
Media LS	-14,6	4,7
CT ^a , n	176	82
Media LS	-15,1	2,9

apo B = apolipoproteină B; HDL-C = colesterol de tip lipoproteină cu densitate mare (high-density lipoprotein cholesterol), LDL-C = colesterol de tip lipoproteină cu densitate mică (low-density lipoprotein cholesterol); LS = cele mai mici pătrate (least squares); CT = colesterol total.

Terapie de fond cu statine: atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină, pravastatină, lovastatină

a. Modificarea procentuală față de inițial a fost analizată folosind analiza de covarianță (ANCOVA), în care tratamentul și stratificarea obținută prin randomizare au fost factori, iar valorile inițiale ale parametrilor lipidici covariabile.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Nustendi la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul hipercolesterolemiei (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Nustendi

Biodisponibilitatea Nustendi a fost similară raportată la cea a comprimatelor individuale, în condițiile administrării concomitente. Valorile C_{max} pentru acidul bempedoic și metabolitul său activ (ESP15228) au fost similare între formulări, dar valorile C_{max} corespunzătoare ezetimib și, respectiv, ezetimib glucuroconjugat au fost cu 13 % și 22 % mai mici cu Nustendi comparativ cu comprimatelor individuale, în condițiile administrării concomitente. Având în vedere că, în linii mari, amploarea expunerii la ezetimib și, respectiv, la ezetimib glucuroconjugat este similară (determinată conform ASC), este puțin probabil ca o valoare cu 22 % mai mică a C_{max} să fie semnificativă clinic.

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic când ezetimibul a fost administrat concomitent cu acid bempedoic. Valorile ASC și C_{max} corespunzătoare ezetimib total (ezetimib și ezetimib glucuroconjugat) și, respectiv, formei glucuroconjugate de ezetimib au crescut de aproximativ 1,6 și 1,8 ori, în condițiile administrării unei doze unice de ezetimib cu acid bempedoic la starea de echilibru. Cel mai probabil, această creștere se datorează efectului inhibitor asupra OATP1B1 pe care îl exercită acidul bempedoic, care determină scăderea preluării la nivel hepatic și, ulterior, reducerea eliminării formei glucuroconjugate de ezetimib. Creșterile valorilor ASC și C_{max} corespunzătoare ezetimib s-au situat sub 20 %.

Acid bempedoic

Datele de farmacocinetică indică faptul că absorbția acidului bempedoic presupune un interval median până la atingerea concentrației maxime de 3,5 ore în condițiile administrării comprimatelor de Nustendi 180 mg. Parametrii farmacocinetici corespunzători acidului bempedoic sunt prezentați ca valori medii (deviație standard [DS]) cu excepția situațiilor în care se specifică altfel. Acidul

bempedoic poate fi considerat un precursor activat la nivel intracelular de ACSVL1 la ETC-1002-CoA. După administrarea mai multor doze la pacienți cu hipercolesterolemie, la starea de echilibru, valorile C_{max} și ASC au fost de 24,8 (6,9) micrograme/ml și, respectiv, de 348 (120) micrograme-oră/ml. Parametrii farmacocinetici corespunzători acidului bempedoic la starea de echilibru au avut în general un profil linear pentru doze cuprinse între 120 mg și 220 mg. Nu au existat modificări dependente de repere temporale ale parametrilor farmacocinetici ai acidului bempedoic după administrarea repetată în doza recomandată, iar starea de echilibru pentru acidul bempedoic s-a atins după 7 zile. Valoarea medie a raportului de acumulare corespunzătoare acidului bempedoic a fost de aproximativ 2,3 ori.

Ezetimibul

După administrarea orală, ezetimibul este absorbit rapid și transformat prin glucuronoconjugare extensivă la o formă glucuronoconjugată fenolică activă din punct de vedere farmacologic (ezetimib-forma glucuronoconjugată de ezetimib). Valoarea medie a C_{max} se atinge în interval de 1 - 2 ore pentru ezetimib-ezetimib glucuronoconjugat și de 4 până la 12 ore pentru ezetimib. Nu se poate determina biodisponibilitatea absolută a ezetimibului deoarece acest compus este practic insolubil în medii apoase adecvate pentru administrare injectabilă. Ezetimibul este supus extensiv metabolizării în circuitul enterohepatic și se pot observa mai multe vârfuri ale concentrațiilor de ezetimib.

Efectul alimentelor

După administrarea de Nustendi cu un mic dejun cu un conținut mare de lipide și hipercaloric la voluntari sănătoși, valoarea ASC corespunzătoare acidului bempedoic și ezetimibului au fost comparabile cu administrarea à jeun. Comparativ cu administrarea à jeun, administrarea cu alimente a determinat reduceri cu 30 % și 12 % ale valorilor C_{max} pentru acidul bempedoic și, respectiv, ezetimib. Raportat la administrarea à jeun, administrarea cu alimente a determinat reduceri cu 12 % și 42 % ale valorilor ASC și C_{max} pentru ezetimib glucuronoconjugat. Acest efect al alimentelor nu este considerat semnificativ clinic.

Distribuție

Acidul bempedoic

Volumul observat de distribuție (V/F) al acidului bempedoic a fost de 18 l. Legarea de proteinele plasmatice a acidului bempedoic, a formei sale glucurononconjugate și a metabolitului său activ, ESP15228, a fost de 99,3 %, 98,8 % și, respectiv, 99,2 %. Acidul bempedoic nu este distribuit în globulele roșii.

Ezetimibul

Ezetimibul și forma glucuronoconjugată de ezetimib se leagă în proporție de 99,7 % și, respectiv, între 88 % și 92 % de proteinele plasmatice umane.

Metabolizare

Acidul bempedoic

Studiile *in vitro* privind interacțiunile metabolice sugerează că acidul bempedoic, dar și metabolitul său activ și forma glucuronoconjugată nu sunt metabolizate de către și nu au efect inhibitor sau inductor asupra enzimelor sistemului citocromului P450.

Calea principală de eliminare a acidului bempedoic este reprezentată de metabolizarea la acil-glucuronoconjugat. De asemenea, acidul bempedoic este convertit în mod reversibil într-un metabolit activ (ESP15228) datorită activității aldo-keto-reductazei observate *in vitro* în ficatul uman. Valoarea medie a ASC corespunzătoare raportului metabolit/substanță originală pentru ESP15228 după administrarea în doză repetată a fost de 18 % și s-a menținut constantă în timp. Atât acidul bempedoic cât și ESP15228 sunt convertite *in vitro* în glucuronoconjugăți inactivi de către UGT2B7. Acidul bempedoic, ESP15228 și formele lor corespunzătoare glucuronoconjugate au fost depistate în plasmă, acidul bempedoic reprezentând cea mai mare parte (46 %) a $ASC_{0-48 \text{ ore}}$, iar forma ESP15228

glucuroconjugată ocupând locul al doilea (30 %). ESP15228 și forma glucuroconjugată a acestuia au reprezentat 10 % și 11 % din ASC_{0-48 ore} plasmatică.

La starea de echilibru, valoarea C_{max} și ASC pentru metabolitul activ echipotent (ESP15228) al acidului bempedoic la pacienții cu hipercolesterolemie au fost de 3,0 (1,4) micrograme/ml și 54,1 (26,4) micrograme·ora/ml. Cel mai probabil, ESP15228 a avut o contribuție minoră la activitatea clinică totală a acidului bempedoic, având în vedere expunerea sistemică și proprietățile farmacocinetice.

Ezetimib

În studiile preclinice s-a demonstrat că ezetimibul nu are efect inductor asupra enzimelor sistemului citocromului P450 cu rol în metabolizarea medicamentelor. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic între ezetimib și medicamentele despre care se știe că sunt metabolizate pe calea citocromului P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 și 3A4 sau N-acetiltransferazei. Ezetimibul este metabolizat în principal în intestinul subțire și în ficat prin glucuroconjugare (o reacție de fază II) cu excreție ulterioară pe cale biliară. Metabolizarea oxidativă minimală (o reacție de fază I) a fost observată la toate speciile evaluate. Ezetimibul și ezetimib-glucuroconjugatul sunt principalii compuși derivați de medicament depistați în plasmă, reprezentând aproximativ între 10 % și 20 % și, respectiv, între 80 % și 90 % din concentrația plasmatică totală a medicamentului. Atât ezetimibul cât și ezetimib-glucuroconjugatul sunt eliminați lent din plasmă, existând dovezi ale reintroducerii semnificative în circuitul enterohepatic.

Eliminare

Acidul bempedoic

Clearance-ul la starea de echilibru (CL/F) corespunzător acidului bempedoic determinat la o analiză de farmacocinetică populațională la pacienți cu hipercolesterolemie a fost de 12,1 ml/minut după administrarea o dată pe zi; clearance-ul renal al acidului bempedoic nemodificat a reprezentat sub 2 % din amploarea totală a clearance-ului. Valoarea medie (DS) a timpului de înjumătățire plasmatică pentru acidul bempedoic la om a fost de 19 (10) ore la starea de echilibru.

După administrarea pe cale orală a unei doze unice de 240 mg de acid bempedoic (de 1,3 ori doza recomandată aprobată), 62,1 % din doza totală (acid bempedoic și metabolizii acestuia) a fost recuperată în urină, mai ales sub forma de acilglucuroconjugat al acidului bempedoic, iar o proporție de 25,4 % a fost recuperată în materiile fecale. Mai puțin de 5 % din doza administrată a fost excretată cumulativ sub formă de acid bempedoic nemodificat în materiile fecale și în urină.

Ezetimibul

După administrarea pe cale orală de 14C-ezetimib (20 mg) la om, ezetimibul total (ezetimib și ezetimib-glucuroconjugat) a reprezentat aproximativ 93 % din radioactivitatea totală identificată în plasmă. Aproximativ 78 % și 11 % din doza radioactivă administrată au fost recuperate în materiile fecale și în urină, pe durata unei perioade de recoltare de 10 zile. După 48 de ore nu au existat niveluri detectabile de radioactivitate în plasmă. Timpul de înjumătățire plasmatică pentru ezetimib și ezetimib-glucuroconjugat este de aproximativ 22 de ore.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Acidul bempedoic

Profilul farmacocinetic al acidului bempedoic a fost evaluat în cadrul unei analize de farmacocinetică populațională efectuată pe datele cumulate din toate studiile clinice (n = 2261) în vederea evaluării relației dintre funcția renală și ASC la starea de echilibru a acidului bempedoic și într-un studiu de farmacocinetică a unei doze unice la subiecți cu grade diferite de disfuncție renală. Comparativ cu pacienții cu funcție renală normală, valoarea medie de expunere la acidul bempedoic a fost mai mare

la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată de 1,4 ori (IP 90 %:1,3 – 1,4) și, respectiv, de 1,9 ori (IP 90 %:1,7 – 2,0) (vezi pct. 4.4).

Informațiile privind pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate; într-un studiu cu doză unică, ASC pentru acidul bempedoic era mărită de 2,4 ori la pacienții (n = 5) cu insuficiență renală severă (RFG_e < 30 ml/minut/1,73 m²) comparativ cu cei cu funcție renală normală. Studiile clinice efectuate cu Nustendi nu au înrolat pacienți cu BRST tratați cu dializă (vezi pct. 4.4).

Ezetimibul

După administrarea unei doze unice de 10 mg de ezetimib la pacienți cu boală renală severă (n = 8; valoare medie a ClCr ≤ 30 ml/minut/1,73 m²), valoarea medie a ASC pentru ezetimibul total s-a mărit de aproximativ 1,5 ori comparativ cu voluntarii sănătoși (n = 9). Acest rezultat este considerat irelevant din punct de vedere clinic. Un alt pacient din acest studiu (după transplant renal și tratat cu mai multe medicamente, inclusiv ciclosporină) a avut o expunere de 12 ori mai mare la ezetimibul total.

Insuficiență hepatică

Tratamentul cu Nustendi este nerecomandat pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă deoarece nu se cunosc efectele expunerii crescute la ezetimib.

Acidul bempedoic

Profilul farmacocinetic al acidului bempedoic și al metabolitului său (ESP15228) a fost studiat la pacienți cu funcție hepatică normală sau insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B conform clasificării Child-Pugh) după o doză unică (n = 8/grup). Comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, valoarea medie a C_{max} și ASC corespunzătoare acidului bempedoic a scăzut cu 11 % și, respectiv, 22 %, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cu 14 % și, respectiv, 16 %, la cei cu insuficiență hepatică moderată. Nu se așteaptă ca acest efect să ducă la scăderea eficacității. Acidul bempedoic nu a fost evaluat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh).

Ezetimibul

După administrarea unei doze unice de 10 mg de ezetimib, valoarea medie a ASC pentru ezetimibul total era crescută de aproximativ 1,7 ori la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) comparativ cu voluntarii sănătoși. Într-un studiu de 14 zile care a evaluat administrarea unor doze repetate (10 mg pe zi) la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh), valoarea medie a ASC pentru ezetimibul total era crescută de aproximativ 4 ori în ziua 1 și ziua 14 comparativ cu voluntarii sănătoși.

Alte grupe speciale de pacienți

Acidul bempedoic

Din cei 3621 pacienți tratați cu acid bempedoic în studiile placebo-controlate, 2098 (58 %) aveau vârsta > 65 de ani. Nu s-au observat, per ansamblu, diferențe în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea între acești pacienți și cei mai tineri.

Profilul farmacocinetic al acidului bempedoic nu a fost influențat de vârstă, sex sau rasă. Greutatea corporală a fost o covariabilă cu semnificație statistică. Cvartila inferioară a greutateii corporale (< 73 kg) s-a asociat cu o expunere cu aproximativ 30 % mai mare. Creșterea valorii de expunere nu a avut semnificație clinică și doza nu se ajustează în funcție de greutatea corporală.

Ezetimib

Pacienți vârstnici

Într-un studiu cu doze repetate efectuat cu ezetimib în doză de 10 mg administrat o dată pe zi timp de 10 zile, concentrațiile plasmatiche pentru ezetimibul total au fost de aproximativ 2 ori mai mari la

voluntarii sănătoși în vârstă (≥ 65 de ani) comparativ cu cei mai tineri. Reducerea LDL-C și profilul de siguranță sunt comparabile între subiecții vârstnici și cei tineri tratați cu ezetimib.

Sexul

Concentrațiile plasmatice ale ezetimibului total sunt puțin mai mari (cu aproximativ 20 %) la femei decât la bărbați. Reducerea LDL-C și profilul de siguranță sunt comparabile între femeile și bărbații tratați cu ezetimib.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nustendi

Administrarea concomitentă de acid bempedoic cu ezetimib la șobolan, la valori de expunere sistemică totală > 50 ori mai mari comparativ cu expunerea clinică la om nu a modificat profilul toxicologic al acidului bempedoic sau al ezetimibului. Administrarea concomitentă de acid bempedoic și ezetimib nu a modificat efectele asupra dezvoltării embrio-fetale corespunzătoare acidului bempedoic sau ezetimibului.

Acid bempedoic

Bateria standard de studii de evaluare a genotoxicității nu a depistat potențial mutagen sau clastogen al acidului bempedoic. În studiile de carcinogenitate evaluate pe toată durata vieții, acidul bempedoic a mărit incidența tumorilor hepatocelulare și a tumorilor foliculare de glandă tiroidă la șobolani masculi și a tumorilor hepatocelulare la șoareci masculi. Deoarece acestea sunt tumori observate frecvent în studiile de evaluare biologică pe toată durata vieții la modele murine și mecanismul tumorigen este secundar activării PPAR-alfa specifice rozătoarelor, se consideră că aceste tumori nu se transpun în risc pentru om.

Greutatea crescută a ficatului și hipertrofia hepatocelulară au fost observate numai la șobolan și au fost parțial reversibile după recuperarea cu durata de 1 lună la doze ≥ 30 mg/kg și zi sau de 4 ori valoarea de expunere la om asociat dozei de 180 mg. Modificări reversibile, neconsiderate evenimente adverse ale parametrilor de laborator sugestive pentru aceste efecte hepatice, scăderi ale valorilor globulelor roșii și ale parametrilor de coagulare sangvină, dar și creșteri ale valorilor azotului uric sangvin și creatininemiei au fost observate la ambele specii pentru dozele tolerate. Nivelul de dozare la care nu s-au observat evenimente adverse (NOAEL) în studiile cu utilizare cronică pentru reacții a fost de 10 mg/kg și zi și de 60 mg/kg și zi asociat cu expuneri mai mici și de 15 ori mai mari decât expunerea la om corelată cu doza de 180 mg în studii efectuate la șobolan și, respectiv, maimuță.

Acidul bempedoic nu a indus efecte teratogene sau toxice embriofetale la femelele de iepure gestante la doze de maximum 80 mg/kg și zi sau de 12 ori valoarea de expunere sistemică la om asociată dozei de 180 mg. Femelele gestante de șobolan la care s-a administrat acid bempedoic în doze de 10, 30 și 60 mg/kg și zi în timpul fazei de organogeneză au avut un număr redus de fetuși viabili și greutate corporală fetală redusă la doze ≥ 30 mg/kg și zi sau de 4 ori valoarea de expunere sistemică la om obținută cu doza de 180 mg. Creșterea incidenței efectelor scheletice la nivel fetal (deformări de scapulă și coaste) s-a observat la toate dozele, pentru valori de expunere mai mici decât expunerea sistemică la om corelată cu doza de 180 mg. Într-un studiu de evaluare a dezvoltării pre- și postnatale, femelele de șobolan gestante la care s-a administrat acid bempedoic în doze de 5, 10, 20 și 30 mg/kg și zi pe durata gestației și lactației au avut reacții adverse la doze ≥ 20 mg/kg și zi și reduceri ale numărului de pui născuți vii și scăderi asociate supraviețuirii puilor, creșterii lor, dar și capacități de învățare și memorie redusă la doze ≥ 10 mg/kg și zi, la expuneri maternale asociate unor doze de 10 mg/kg și zi, aflate sub valoarea de expunere generată de doze de 180 mg la om.

Administrarea de acid bempedoic la șobolan de ambele sexe înainte de împerechere și pe durata gestației până în ziua 7 la femele a determinat modificări ale periodicității estrului, scăderea numărului de corpi luteali și a implantărilor la doze ≥ 30 mg/kg și zi fără efecte asupra fertilității la niciunul dintre sexe sau asupra parametrilor spermatici pentru doze 60 mg/kg și zi (de 4 și 9 ori mai mari decât expunerea sistemică asociată dozei de 180 mg la om).

Ezetimib

Studiile la animale privind toxicitatea cronică a ezetimibului nu au identificat organe țintă la nivelul cărora să apară efecte toxice. La câinii tratați patru săptămâni cu ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg și zi) concentrația colesterolului în bilă din ductul cistic a fost crescută între 2,5 și 3,5 ori. Cu toate acestea, într-un studiu cu durată de un an efectuat la câini la care s-au administrat doze de până la 300 mg/kg și zi, nu s-a observat creșterea incidenței litiazei biliare sau alte efecte hepatobiliare. Nu se cunoaște relevanța acestor date la om. Nu se poate exclude riscul de litiază asociat tratamentului cu ezetimib.

În studiile privind administrarea concomitentă efectuate cu ezetimib și statine, efectele toxice observate au fost, în principal, cele asociate în mod obișnuit utilizării de statine. Unele dintre efectele toxice au fost mai importante decât cele observate în timpul tratamentului numai cu statine. Acest efect este atribuit interacțiunilor farmacocinetice și farmacodinamice asociate administrării concomitente. La șobolan, miopatiile au apărut numai după expunerea la doze de câteva ori mai mari decât doza recomandată pentru tratamentul la om (de aproximativ 20 de ori mai mari decât valoarea ASC pentru statine și între 500 și 2000 de ori mai mari decât valoarea ASC corespunzătoare metaboliților activi).

Într-o serie de teste *in vivo* și *in vitro*, ezetimibul, administrat singur sau concomitent cu statine, nu a evidențiat potențial genotoxic. Rezultatele testelor de carcinogenitate pe termen lung pentru ezetimib au fost negative.

Ezetimibul nu a avut efecte asupra fertilității la șobolan de ambele sexe, nu a fost considerat teratogen la șobolan sau iepure și nu a afectat dezvoltarea pre- sau postnatală. Ezetimibul a traversat bariera placentară la femele de șobolan și iepure gestante la care s-au administrat doze repetate de 1000 mg/kg și zi. Administrarea concomitentă de ezetimib și statine nu a avut efecte teratogene la șobolan. La femele gestante de iepure s-a observat un număr mic de deformări ale scheletului (sudarea vertebrelor la nivel toracic și coccigian, reducerea numărului de vertebre coccigiene). Administrarea concomitentă de ezetimib cu lovastatină a avut efecte letale pentru embrion.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină (E460)
Amidon glicolat de sodiu, (tip A)
Hidroxipropil celuloză (E463)
Stearat de magneziu (E470b)
Siliciu coloidal anhidru (E551)
Laurilsulfat de sodiu (E487)
Povidonă (K30) (E1201)

Filmul comprimatului

Poli(vinilalcool) parțial hidrolizat (E1203)
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)
Indigotină (E132)
Glicerol monocaprilocat
Laurilsulfat de sodiu (E487)
Lac de aluminiu albastru briliant FCF (E133)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

36 de luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din clorură de polivinil (PVC)/PCTFE/aluminiu.
Mărimi de ambalaj de 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 sau 100 de comprimate filmate.
Blistere din clorură de polivinil (PVC)/PCTFE/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate.
Mărimi de ambalaj de 10 x 1, 50 x 1 sau 100 x 1 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1424/001 - 011

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 martie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni de la autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nustendi 180 mg/10 mg comprimate filmate
acid bempedoic / ezetimib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un comprimat conține acid bempedoic 180 mg și ezetimib 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

10 comprimate filmate

14 comprimate filmate

28 comprimate filmate

30 comprimate filmate

84 comprimate filmate

90 comprimate filmate

98 comprimate filmate

100 comprimate filmate

10 x 1 comprimat filmat

50 x 1 comprimat filmat

100 x 1 comprimat filmat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München,
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1424/001 10 comprimate filmate
EU/1/20/1424/007 14 comprimate filmate
EU/1/20/1424/002 28 comprimate filmate
EU/1/20/1424/003 30 comprimate filmate
EU/1/20/1424/008 84 comprimate filmate
EU/1/20/1424/004 90 comprimate filmate
EU/1/20/1424/005 98 comprimate filmate
EU/1/20/1424/006 100 comprimate filmate
EU/1/20/1424/009 10 x 1 comprimat filmat
EU/1/20/1424/010 50 x 1 comprimat filmat
EU/1/20/1424/011 100 x 1 comprimat filmat

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Nustendi 180 mg/10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nustendi 180 mg/10 mg comprimate filmate
acid bempedoic / ezetimib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Daiichi-Sankyo (siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Nustendi 180 mg/10 mg comprimate filmate acid bempedoic / ezetimib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Nustendi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Nustendi
3. Cum să luați Nustendi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nustendi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Nustendi și pentru ce se utilizează

Ce este Nustendi și cum acționează

Nustendi este un medicament care reduce valorile colesterolului „rău” (numit și „colesterol LDL”), un tip de grăsime din sânge.

Nustendi conține două substanțe active, care duc la scăderea valorilor colesterolului prin două mecanisme:

- acidul bempedoic reduce producția de colesterol din ficat și mărește cantitatea de colesterol LDL care este eliminată din sânge;
- ezetimibul acționează în intestin prin reducerea cantității de colesterol care este absorbit din alimente.

Pentru ce se utilizează Nustendi

Nustendi se utilizează la adulți cu hipercolesterolemie primară sau dislipidemie mixtă, afecțiuni care provoacă creșterea valorilor colesterolului din sânge. Se utilizează împreună cu o alimentație care permite reducerea colesterolului.

Nustendi se utilizează:

- dacă ați fost tratat cu o statină (cum ar fi simvastatină, un medicament utilizat frecvent pentru scăderea valorilor colesterolului) împreună cu ezetimib, iar acest tratament nu a dus la scăderea satisfăcătoare a valorilor colesterolului LDL;

- dacă ați fost tratat cu ezetimib, iar acest tratament nu a dus la scăderea satisfăcătoare a colesterolului LDL;
- pentru a înlocui acidul bempedoic și ezetimibul dacă ați luat aceste medicamente în comprimate diferite.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Nustendi

Nu luați Nustendi:

- dacă sunteți alergic la acid bempedoic, ezetimib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă sunteți gravidă;
- dacă alăptați;
- dacă luați mai mult de 40 mg de simvastatină în fiecare zi (alt medicament utilizat pentru scăderea colesterolului);
- împreună cu o statină dacă aveți în prezent probleme cu ficatul.
- Nustendi conține ezetimib. Când Nustendi se utilizează împreună cu o statină, trebuie să citiți și informațiile despre ezetimib din prospectul statinei respective.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Nustendi, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă ați avut vreodată gută;
- dacă aveți probleme severe cu rinichii;
- dacă aveți probleme moderate sau severe cu ficatul. Nustendi nu este recomandat în acest caz.

Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze o analiză de sânge înainte ca dumneavoastră să începeți să luați Nustendi împreună cu o statină, pentru a verifica funcția ficatului.

Copii și adolescenți

Nu utilizați Nustendi la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece utilizarea Nustendi nu a fost studiată la această grupă de vârstă.

Nustendi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice medicament(e) care conțin următoarele substanțe active:

- atorvastatină, fluvastatină, pitavastatină, pravastatină, rosuvastatină, simvastatină (folosite pentru scăderea colesterolului și numite statine).
Riscul unei boli a mușchilor poate crește când se utilizează în același timp o statină și Nustendi. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți dureri, sensibilitate sau slăbiciune la nivelul mușchilor de cauză inexplicabilă.
- bosentan (utilizat pentru tratamentul unei afecțiuni numite hipertensiune arterială pulmonară).
- fimasartan (utilizat în tratamentul tensiunii arteriale mari și insuficienței cardiace).
- asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir (utilizate în tratamentul hepatitei C).
- fenofibrat (utilizat de asemenea pentru a reduce colesterolul).
Nu există informații despre efectele utilizării Nustendi împreună cu medicamentele care duc la scăderea colesterolului, numite fibrați.
- ciclosporină (utilizată frecvent la pacienții cu transplant de organ).
- colestiramină (utilizat tot pentru a reduce colesterolul), deoarece poate afecta acțiunea ezetimibului.
- medicamente care împiedică formarea de cheaguri de sânge, cum ar fi warfarină, dar și acenocumarol, fluindionă și fenprocumon.

Sarcina și alăptarea

Nu luați acest medicament dacă sunteți gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, deoarece există posibilitatea să facă rău fătului. Dacă sunteți gravidă când luați acest medicament, spuneți imediat medicului dumneavoastră și opriți tratamentul cu Nustendi.

- **Sarcina**

Înainte de a începe tratamentul, trebuie să vă asigurați că nu sunteți gravidă și să folosiți metode eficiente de contracepție, conform recomandărilor medicului dumneavoastră. Dacă folosiți pilule anticonceptionale și aveți diaree sau vărsături care durează mai mult de 2 zile, trebuie să folosiți altă metodă de contracepție (de exemplu, prezervativ, diafragmă) timp de 7 zile după dispariția simptomelor.

Dacă după ce ați început tratamentul cu Nustendi, decideți că doriți să rămâneți gravidă, spuneți medicului dumneavoastră deoarece tratamentul dumneavoastră trebuie schimbat.

- **Alăptarea**

Nu luați Nustendi dacă alăptați deoarece nu se știe dacă Nustendi trece în lapte.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nustendi are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, unele persoane pot avea amețeli după ce iau Nustendi. Evitați să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje în cazul în care considerați că vă este afectată viteza de reacție.

Nustendi conține lactoză și sodiu

Dacă vi s-a spus de către medicul dumneavoastră că aveți intoleranță la unele zaharuri, adresați-vă acestuia înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Nustendi

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat administrat o dată pe zi.

Dacă luați colestiramină, luați Nustendi cu cel puțin 2 ore înainte sau cu cel puțin 4 ore după administrarea acesteia.

Comprimatul se înghite întreg, cu alimente sau între mese.

Dacă luați mai mult Nustendi decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă uitați să luați Nustendi

Dacă vă dați seama că ați uitat:

- o doză spre sfârșitul zilei, luați doza uitată și luați următoarea doză la momentul obișnuit în ziua următoare.

- doza din ziua anterioară, luați comprimatul la momentul obișnuit și nu luați altă doză pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Nustendi

Nu încetați să luați Nustendi decât la recomandarea medicului dumneavoastră deoarece este posibil ca valorile colesterolului dumneavoastră să crească din nou.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse grave (frecvența acestora nu este cunoscută):

- durere sau slăbiciune a mușchilor
- îngălbenirea pielii și albului ochilor, dureri abdominale, urină închisă la culoare, umflarea gambelor, scăderea poftei de mâncare și senzație de oboseală, care pot fi semne de probleme de ficat
- reacții alergice inclusiv erupții trecătoare pe piele și mâncărimi; erupție trecătoare pe piele cu bubite în relief, uneori cu aspect de leziuni în formă de țintă (eritem polimorf)
- pietre la bilă sau inflamație a bilei (care ar putea provoca durere abdominală, greață, vărsături), inflamație a pancreasului însoțită adesea de durere abdominală severă
- scăderea trombocitelor din sânge, care poate provoca apariția de vânătăi /sângerări (trombocitopenie)

Alte reacții adverse apar cu următoarele grupe de frecvență:

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- scăderea numărului de globule roșii (anemie)
- scăderea hemoglobinei (o proteină din componența globulelor roșii care are rolul de a transporta oxigen)
- creșterea valorilor acidului uric din sânge, gută
- scăderea poftei de mâncare
- amețeli, dureri de cap
- tensiune arterială mare
- tuse
- constipație, diaree, dureri abdominale
- greață
- gură uscată
- balonare și gaze în abdomen, inflamația stratului de mucoasă care căptușește stomacul (gastrită)
- rezultate ale analizelor de sânge care indică anomalii la nivelul ficatului
- spasme ale mușchilor, dureri de mușchi, dureri de umeri, picioare sau mâini, dureri de spate, rezultate ale analizelor de sânge care indică o creștere a creatinkinazei (o analiză de laborator care indică leziuni musculare), slăbiciune a mușchilor, durere de articulații (artralgie)
- creșterea valorilor creatininei și azotului uric din sânge (analize de laborator care verifică funcția rinichilor)
- senzație neobișnuită de oboseală sau slăbiciune

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- bufeuri
- durere în partea superioară a stomacului, arsuri în capul pieptului, indigestie

- mâncărimi
- umflarea mâinilor sau picioarelor
- durere de ceafă, durere în piept, dureri
- scăderea ratei de filtrare glomerulară (un parametru de evaluare a funcției rinichilor)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- senzație de furnicături
- depresie
- senzația de dispnee

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Nustendi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Nustendi

- Substanțele active sunt acidul bempedoic și ezetimib. Un comprimat filmat conține acid bempedoic 180 mg și ezetimib 10 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - lactoză monohidrat (vezi finalul pct. 2 la „Nustendi conține lactoză și sodiu”)
 - celuloză microcristalină (E460)
 - amidonoglicolat de sodiu (tip A) (vezi finalul pct. 2 la „Nustendi conține lactoză și sodiu”)
 - hidroxipropil celuloză (E463)
 - stearat de magneziu (E470b)
 - siliciu coloidal anhidru (E551)
 - laurilsulfat de sodiu (E487) (vezi finalul pct. 2 la „Nustendi conține lactoză și sodiu”)
 - povidonă (K30) (E1201)
 - poli(vinilalcool) parțial hidrolizat (E1203), talc (E553b), dioxid de titan (E171), indigotină (E132), glicerol monocaprilocat, lac de aluminiu albastru brilliant FCF (E133)

Cum arată Nustendi și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate sunt ovale, de culoare albastră, marcate cu „818” pe o față și cu „ESP” pe cealaltă. Dimensiunile comprimatelor: 15 mm × 7 mm × 5 mm.

Nustendi este ambalat în blistere de plastic/aluminiu în cutii de 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 sau 100 de comprimate filmate sau în blistere cu unități dozate ambalate în cutii de 10 x 1, 50 x 1 sau 100 x 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Germania

Fabricantul

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.