

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Nustendi 180 mg/10 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita, blu, ovali, b'dimensjonijiet ta' madwar 15.00 mm × 7.00 mm × 5.00 mm, imnaqqxa b'“818” fuq naħa waħda u “ESP” fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Iperkolesterolemija u dislipidemija mħallta

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

- flimkien ma' statina f'pazjenti li ma jistgħux jilhq u l-miri tal-kolesterol ta' lipoproteina ta' densità baxxa (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) bid-doża massima ttollerata ta' statina flimkien ma' ezetimibe (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, u 4.4),
- waħdu f'pazjenti li ma jittollerawx statina jew li l-istatina hija kontraindikata għalihom, u ma jistgħux jilhq u l-miri LDL-C b'ezetimibe biss,
- f'pazjenti li diġà qegħdin jiġu ttrattati bil-kombinazzjoni ta' bempedoic acid u ezetimibe bħala pilloli separati bl-istatina jew mingħajrha.

Mard kardjovaskulari

Nustendi huwa indikat f'adulti b'mard aterosklerotiku kardjovaskulari stabbilit jew b'riskju għoli għal mard aterosklerotiku kardjovaskulari biex inaqqas ir-riskju kardjovaskulari billi jbaxxi l-livelli ta' LDL-C, bħala zieda mal-korrezzjoni ta' fatturi oħra ta' riskju:

- f'pazjenti fuq doża massima ttollerata ta' statina u mhux ikkontrollati b'mod adegwat bi trattament addizzjonali b'ezetimibe jew,
- f'pazjenti li jew huma intolleranti għall-istatini, jew li għalihom statina hija kontraindikata, u mhux ikkontrollati b'mod adegwat bi trattament b'ezetimibe jew,
- f'pazjenti li diġà qed jiġu ttrattati b'bempedoic acid flimkien ma' ezetimibe bħala pilloli separati.

Għar-riżultati tal-istudji fir-rigward tal-effetti fuq l-LDL-C, avvenimenti kardjovaskulari u l-popolazzjonijiet studjati ara sezzjoni 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Požoloġija

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

Għoti flimkien ta' sekwestranti tal-aċidu biljari

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

Terapija ta' simvastatin konkomitanti

Meta Nustendi jingħata flimkien ma' simvastatin, id-doża ta' simvastatin għandha tkun limitata għal 20 mg kuljum (jew 40 mg kuljum għal pazjenti b'iperkolesterolemija severa u riskju għoli għal kumplikazzjonijiet kardjovaskulari, li ma jkunux laħqu l-miri ta' trattament tagħhom b'doži aktar baxxi u meta l-benefiċċji jkunu mistennija li jegħlbu r-riskji potenzjali) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

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

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Mhu meħieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif jew moderat. Hemm *data* limitata disponibbli f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever (definit bħala rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] < 30 mL/min/1.73 m²), u l-pazjenti b'mard renali tal-aħħar stadju (*end-stage renal disease*, ESRD) fuq dijalizi ma ġewx studjati b'bempedoic acid. Monitoraġġ addizzjonali għal reazzjonijiet avversi jista' jkun ġustifikat f'dawn il-pazjenti meta jingħata Nustendi (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Mhu meħieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh A). It-trattament b'Nustendi mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B) jew sever (Child-Pugh C) minhabba l-effetti mhux magħrufa taż-żieda fl-esponiment għal ezetimibe (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawżjonijiet għall-użu

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

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

Il-pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu Nustendi bhala terapija miżjuda ma' statina għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi li huma assoċjati mal-użu ta' doži għoljin ta' statini. Il-pazjenti kollha li jirċievu Nustendi flimkien ma' statina għandhom jiġu avżati dwar ir-riskju potenzjali miżjud ta' mijopatija u għandu jintqalilhom biex jirrappurtaw fil-pront kwalunkwe wġiġħ, irtubija, jew dgħufija fil-muskoli mhux spjegati. Jekk dawn is-sintomi jseħħu waqt li pazjent ikun qiegħed jirċievi trattament b'Nustendi u statina, għandha tiġi kkunsidrata doża massima iktar baxxa tal-istess statina jew statina alternattiva, jew il-waqfien ta' Nustendi u l-bidu ta' terapija alternattiva li tnaqqas il-lipidi taħt monitoraġġ mill-qrib ta' livelli tal-lipidi u r-reazzjonijiet avversi. Jekk mijopatija tiġi kkonfermata b'livell ta' fosfokinażi tal-kreatina (*creatine phosphokinase*, CPK) $> 10\times$ il-limitu ta' fuq tan-normal (*upper limit of normal*, ULN), Nustendi u kwalunkwe statina li l-pazjent ikun qed jieħu b'mod konkomitanti għandhom jitwaqqfu immedjatament.

Mijożite b'livell ta' CPK $> 10\times$ ULN ġiet irrappurtata b'mod rari b'bempeđoic acid u terapija ta' sfond b'simvastatin 40 mg. Doži ta' simvastatin > 40 mg ma għandhomx jintużaw ma' Nustendi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Żieda fl-aċidu uriku fis-seru

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

Żieda fl-enzimi tal-fwied

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

Indeboliment tal-kliewi

Hemm esperjenza limitata ta' bempeđoic acid f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (definit bhala eGFR < 30 mL/min/1.73 m²), u pazjenti b'ESRD fuq id-dijalizi ma ġewx studjati b'bempeđoic acid (ara sezzjoni 5.2). Jista' jkun iġġustifikat monitoraġġ addizzjonali għar-reazzjonijiet avversi f'dawn il-pazjenti meta jingħata Nustendi.

Indeboliment tal-fwied

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

Fibrati

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

Ciclosporin

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

Antikoagulanti

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

Miżuri ta' kontraċezzjoni f'nisa li jistgħu joħorġu tqal

Qabel ma jinbeda t-trattament f'nisa li jistgħu joħorġu tqal, għandu jingħata parir xieraq dwar metodi effettivi ta' kontraċezzjoni, u tinbeda kontraċezzjoni effettiva. Il-pazjenti li jkunu qed jieħdu kontraċettivi orali bbażati fuq l-estrogen għandhom jingħataw il-parir dwar telf possibbli tal-effettività minhabba dijarea u/jew rimettar. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jikkuntattjaw immedjatament lit-tabib tagħhom u jwaqqfu t-trattament jekk qed jippjanaw li joħorġu tqal jew jekk joħorġu tqal (ara sezzjoni 4.6).

Pazjenti f'riskju għoli ta' mard kardjovaskulari

L-evidenza tal-użu tal-prodott mediċinali b'kombinazzjoni fissa ta' bempedoic acid ma' ezetimibe f'pazjenti b'riskju għoli ta' mard kardjovaskulari hija disponibbli biss għall-effett li jbaxxi l-lipidi fin-nuqqas ta' kwalunkwe stima ta' tnaqqis tar-riskju kardjovaskulari għal ezetimibe f'pazjenti bi prevenzjoni primarja (ara sezzjoni 5.1).

Eċċipjenti

Nustendi fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 180 mg/10 mg pillola miksija b'rita (doża ta' kuljum), jiġifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium".

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

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

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

Fibrati

Il-fenofibrata konkomitanti jew l-ġhoti ta' gemfibrozil žied b'mod moderat il-konċentrazzjonijiet totali ta' ezetimibe (bejn wieħed u ieħor 1.5-1.7 darbiet, rispettivament). Il-fenofibrata tista' żżid l-eskrezzjoni tal-kolesterol fil-bili, u dan iwassal għal kolelitjażi. Fi studju prekliniku fil-klieb,

ezetimibe żied il-kolesterol fil-bili tal-bużżieqa tal-marrara (ara sezzjoni 5.3). Riskju litoġeniku assoċjat mal-użu terapewtiku ta' Nustendi ma jistax jiġi eskluż.

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

Ciclosporin

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

Cholestyramine

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

Interazzjonijiet mediċinali medjati mit-trasportatur

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

Probenecid

Probenecid, inibitur tal-konjugazzjoni ta' glucuronide, ġie studjat biex jiġi evalwat l-effett potenzjali ta' dawn l-inibituri fuq il-farmakokinetika ta' bempedoic acid. L-ghoti ta' bempedoic acid 180 mg ma' probenecid fi stat fiss irriżulta f'żieda ta' 1.7 darbiet fl-AUC (*area under the curve*) ta' bempedoic acid u żieda ta' 1.9 darbiet fl-AUC tal-metabolit attiv ta' bempedoic acid (ESP15228). Dawn iż-żidiet mhumix klinikament sinifikanti u ma għandhomx impatt fuq ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ.

Effetti tal-komponenti individwali ta' Nustendi fuq prodotti mediċinali oħra

Statini

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

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

Interazzjonijiet mediċinali medjati mit-trasportatur

Bempedoic acid u l-glucuronide tiegħu jinibixxu b'mod dgħajjef OATP1B1 u OATP1B3 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. L-ghoti flimkien ta' Nustendi ma' prodotti mediċinali li

huma substrati ta' OATP1B1 jew OATP1B3 (jiġifieri, bosentan, fimasartan, asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir, u statini bħal atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, u simvastatin [ara sezzjoni 4.4]) jistgħu jirriżultaw f'żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali.

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

Antikoagulanti

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

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

Interazzjonijiet oħra studjati

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

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

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

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Treddigh

Mhux magħruf jekk bempedoic acid/metaboliti jew ezetimibe/metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji, in-nisa li jkunu qed jieħdu Nustendi m'għandhomx iredgħu lit-trabi tagħhom. Nustendi hu kontra-indikat waqt treddigh (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Fi studji ta' fażi 3 kkontrollati bi placebo dwar iperlipidemija primarja b'bempedoic acid, kien hemm aktar pazjenti fuq bempedoic acid, meta mqabbel ma' trattament bil-placebo, li waqqfu t-trattament minhabba spażmi fil-muskoli (0.7% kontra 0.3%), dijarea (0.5% kontra < 0.1%), uġigh fl-estrematijiet (0.4% kontra 0), u nawsja (0.3% kontra 0.2%) għalkemm id-differenzi bejn il-bempedoic acid u l-placebo ma kinux sinifikanti.

Reazzjonijiet avversi serji rrapportati għal ezetimibe kienu mijopatija, rabdomijolizi, epatite, sensittività eċċessiva, anafilassi, angjoedema, eritema multiforme, kolelitjażi, koleċistite, pankreatite u tromboċitopenija.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati b'Nustendi qed jintwerew permezz tas-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza f'tabella 1. Kwalunkwe reazzjoni avversa addizzjonali li ġiet irrappurtata b'bempedoic acid (ibbażat fuq ir-rati ta' incidenza minn studji ta' fażi 3 dwar iperlipidemija primarja u rati ta' incidenza aġġustati għall-esponiment mill-istudju CLEAR Outcomes), jew ezetimibe ġew ippreżentati wkoll biex jipprovdu profil aktar komprensiv ta' reazzjonijiet avversi għal Nustendi.

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$); rari ħafna ($< 1/10000$); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi (studji kliniċi u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq)

Sistema tal-Klassifika tal- Organi (SOC)	Reazzjonijiet avversi	Kategoriji ta' frekwenza
Reazzjonijiet avversi b'Nustendi		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Anemija Tnaqqis fl-emoglobina	Komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Iperurikemija ^a	Komuni
	Tnaqqis fl-aptit	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament Uġigh ta' ras	Komuni
Disturbi vaskulari	Ipertensjoni	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Sogħla	Komuni

Sistema tal-Klassifika tal- Organi (SOC)	Reazzjonijiet avversi	Kategoriji ta' frekwenza
Disturbi gastro-intestinali	Stitikezza Dijarea Ugħigh addominali Nawsja Halq xott Gass Gastrite	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Test tal-funzjoni tal-fwied miżjud ^b	Komuni
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugħigh fid-dahar Spažmi fil-muskoli Mijalgija Ugħigh fl-estremittajiet Artralgiya	Komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Żieda fil-kreatinina fid-demm	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghamata	Għeja Astenija	Komuni
Reazzjonijiet avversi addizzjonali b'bempedoic acid		
Disturbi fil-metaboliżmu u n- nutrizzjoni	Gotta	Komuni
	Tnaqqis fil-piż ^d	Mhux komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fl-aspartate aminotransferase	Komuni
	Żieda fl-alanine aminotransferase	Mhux komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari	Komuni
	Żieda fl-urea fid-demm	Mhux komuni
Reazzjonijiet avversi addizzjonali b'ezetimibe		
Disturbi tad-demm u tas- sistema limfatika	Tromboċitopenija	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva, inkluż raxx, urtikarja, anafilassi u anġjoedema	Mhux magħruf
Disturbi psikjatriċi	Dipressjoni	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża	Paresteżija ^c	Mhux magħruf
Disturbi vaskulari	Fwawar ta' shana	Mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Dispnea	Mhux magħruf
Disturbi gastro-intestinali	Dispepsja Mard tar-rifluss gastroesofagali	Mhux komuni
	Pankreatite	Mhux magħruf
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fl- aspartataminotransferazi Żieda fl-alanine aminotransferazi Żieda fil- gammaglutamyltransferase	Mhux komuni
	Epatite Kolelitjażi Koleċistite	Mhux magħruf

Sistema tal-Klassifika tal- Organi (SOC)	Reazzjonijiet avversi	Kategoriji ta' frekwenza
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Prurite ^c	Mhux komuni
	Eritema multiformi	Mhux magħruf
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Żieda fis-CPK fid-demmm	Komuni
	Ugħigh fl-ghonq Dghufija tal-muskoli ^c	Mhux komuni
	Mijopatija/rabdomijolizi	Mhux magħruf
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Ugħigh fis-sider Ugħigh Edema periferali ^c	Mhux komuni

- Iperurikemija tinkludi iperurikemija u żieda tal-aċidu uriku
- Test tal-funzjoni tal-fwied miżjud tinkludi test tal-funzjoni tal-fwied miżjud u test tal-funzjoni tal-fwied anormali
- Reazzjonijiet avversi b'ezetimibe mogħti flimkien ma' statina
- (L-istudju CLEAR Outcomes) Tnaqqis fil-piż ġie osservat biss f'pazjenti b'indici tal-massa tal-ġisem (BMI, body mass index) ta' ≥ 30 kg/m² fil-linja bażi, bi tnaqqis medju fil-piż tal-ġisem ta' -2.28 kg fix-xahar 36. Tnaqqis medju fil-piż tal-ġisem kien ≤ 0.5 kg f'pazjenti b'BMI ta' 25 sa < 30 kg/m² fil-linja bażi. Bempedoic acid ma kienx assoċjat ma' bidla medja fil-piż tal-ġisem f'pazjenti b'BMI ta' < 25 kg/m² fil-linja bażi.

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Żieda fl-aċidu uriku fis-seru

Nustendi jżid l-aċidu uriku fis-serum possibbilment minħabba l-inibizzjoni ta' OAT2 tubulari renali minn bempedoic acid (ara sezzjoni 4.5). Żieda medja ta' 35.7 mikromolu/L (0.6 mg/dL) fl-aċidu uriku mqabbla mal-linja bażi ġiet osservata b'Nustendi f'gimgha 12. Iż-żidiet fl-aċidu uriku fis-seru normalment sehhew fl-ewwel 4 gimghat ta' trattament u rritornaw għal-linja bażi wara li twaqqaf it-trattament. Ma kienx hemm rapporti ta' gotta b'Nustendi. Fl-istudji ta' fażi 3 dwar iperlipidemija primarja b'bempedoic acid, il-gotta ġiet irrappurtata f'1.4% tal-pazjenti ttrattati b'bempedoic acid u 0.4% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Fl-istudju CLEAR Outcomes, ġiet osservata żieda medja ta' 47.6 mikromolu/L (0.8 mg/dL) fl-aċidu uriku meta mqabbel mal-linja bażi f'pazjenti ttrattati b'bempedoic acid f'xahar 3, u l-gotta ġiet irrappurtata wkoll b'mod aktar frekwenti f'pazjenti ttrattati b'bempedoic acid (3.1%) milli f'pazjenti ttrattati bi placebo (2.1%). Fiż-żewġ gruppi ta' trattament, il-pazjenti li rrappurtaw il-gotta kienu aktar probabbli li kellhom storja medika ta' gotta u/jew livelli fil-linja bażi ta' aċidu uriku oghla mill-ULN (ara sezzjoni 4.4).

Effetti fuq il-kreatinina tas-seru u n-nitroġenu tal-urea fid-demmm

Nustendi jżid il-kreatinina tas-seru u l-BUN (*blood urea nitrogen* - nitroġenu tal-urea fid-demmm). Żieda medja ta' 1.8 mikromolu/L (0.02 mg/dL) fl-kreatinina tas-seru u żieda medja ta' 1.0 mmol/L (2.7 mg/dL) fil-BUN meta mqabbel mal-linja bażi ġiet osservata b'Nustendi f'gimgha 12. Iż-żidiet fil-kreatinina tas-seru u l-BUN normalment sehhew fl-ewwel 4 gimghat ta' trattament, baqgħu stabbli, u reġgħu lura għal-linja bażi wara t-twaqqif tat-terapija. Żidiet medji simili fil-kreatinina tas-seru (5.8 mikromolu/L (0.066 mg/dL)) u f'BUN (0.82 mmol/L (2.3 mg/dL)) ġew osservati b'bempedoic acid fl-istudju CLEAR Outcomes.

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

Żidiet fl-enzimi tal-fwied

Ġew irrappurtati żidiet fit-transaminases tal-fwied (AST u/jew ALT) ta' $\geq 3 \times$ ULN f'2.4% tal-pazjenti ttrattati b'Nustendi meta mqabbla ma' hadd mill-pazjenti fuq il-placebo. F'erba' studji ta' fażi 3 dwar iperlipidemija primarja ta' bempedoic acid, l-inċidenza ta' żidiet ($\geq 3 \times$ ULN) fil-livelli ta' transaminases tal-fwied (AST u/jew ALT) kienet ta' 0.7% għal pazjenti ttrattati b'bempedoic acid u 0.3% għal placebo. Fi provi ta' kombinazzjoni kliniċi kkontrollati ta' ezetimibe mibdi flimkien ma' statina, l-inċidenza ta' żidiet konsekuttivi ($\geq 3 \times$ ULN) fil-livelli ta' transaminases tal-fwied kienet ta'

1.3% għal pazjenti ttrattati b'ezetimibe mogħti mal-istatini u 0.4% għall-pazjenti ttrattati bl-istatini biss. Fl-istudju CLEAR Outcomes, l-inċidenza ta' żidiet ta' $\geq 3 \times \text{ULN}$ fil-livelli tat-transaminase tal-fwied seħħet ukoll b'mod aktar frekwenti fil-pazjenti ttrattati b'bempedoic acid (1.6%) milli fil-pazjenti ttrattati bi placebo (1.0%). Iż-żidiet fit-transaminases b'bempedoic acid jew ezetimibe ma kinux assoċjati ma' evidenza ohra ta' disfunzjoni tal-fwied (ara sezzjoni 4.4).

Emoglobina mnaqqsa

Fl-istudji ta' fażi 3 dwar iperlipidemija primarja ta' bempedoic acid, gie osservat tnaqqis fl-emoglobina mil-linja bażi ta' $\geq 20 \text{ g/L}$ u <limitu aktar baxx normali (LLN) f'4.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' bempedoic acid mqabbel ma' 1.9% tal-pazjenti fuq il-placebo. Gie rappurtat tnaqqis akbar minn 50 g/L u < LLN fl-emoglobina b'rati simili fil-gruppi ta' bempedoic acid u ta' placebo (0.2% kontra 0.2%, rispettivament). It-tnaqqis fl-emoglobina normalment seħħ fl-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament u rritorna għal-linja bażi wara t-twaqqif tat-trattament. Fost il-pazjenti li kellhom valuri normali ta' emoglobina fil-linja bażi, 1.4% fil-grupp ta' bempedoic acid u 0.4% fil-grupp tal-placebo esperjenzaw valuri tal-emoglobina ta' inqas minn LLN waqt li kienu fuq it-trattament. Fl-istudji ta' fażi 3 dwar iperlipidemija primarja, anemija giet irrappurtata f'2.5% tal-pazjenti ttrattati b'bempedoic acid u 1.6% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Fl-istudju CLEAR Outcomes, gie osservat tnaqqis simili fl-emoglobina, u l-anemija giet irrappurtata wkoll b'mod aktar frekwenti fil-pazjenti trattati b'bempedoic acid (4.7%) meta mqabbla mal-pazjenti trattati bi placebo (3.9%).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

Bempedoic acid

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

Ezetimibe

Fi studji kliniċi, l-għoti ta' ezetimibe, 50 mg/jum lil 15-il individwu b'saħħithom sa 14-il jum, jew 40 mg/jum lil 18-il pazjent b'iperkolesterolemija primarja sa 56 jum, ma rriżultax f'żieda fir-rata ta' avvenimenti avversi. Fl-annimali, ma giet osservata l-ebda tossiċità wara doži orali uniċi ta' 5 000 mg/kg ta' ezetimibe fil-firien u l-ġrieden u 3 000 mg/kg fil-klieb.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jimmodifikaw il-lipidi, Kombinazzjonijiet ta' sustanzi varji li jimmodifikaw il-lipidi, Kodiċi ATC: C10BA10

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Bempedoic acid

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

Ezetimibe

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

Effetti farmakodinamiċi

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

Minhabba li pazjenti b'dijabete huma f'riskju ogħla għal mard kardjovaskolari aterosklerotiku, il-provi kliniċi ta' bempedoic acid kienu jinkludu pazjenti bid-dijabete mellitus. Fost is-subsett ta' pazjenti bid-dijabete, ġew osservati livelli aktar baxxi ta' emoglobina A1c (HbA1c) meta mqabbla mal-plaċebo (medja ta' 0.2%). F'pazjenti mingħajr dijabete, ma ġiet osservata l-ebda differenza fl-HbA1c bejn bempedoic acid u l-plaċebo u ma kien hemm l-ebda differenza fir-rati ta' ipoglicemija.

Elettrofizijologija tal-qalb

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Ezetimibe 10 mg wera li jnaqqas il-frekwenza ta' avvenimenti kardjovaskulari.

Effikaċja klinika u sigurtà f'iperkolesterolemija primarja u dislipidemija mħallta

L-effikaċja ta' Nustendi ġiet iġvalutata f'analizi tas-sensittività ta' 301 pazjent li rċewew trattament fi CLEAR Combo (Studju 1002-053). Din l-analizi eskludiet id-*data* kollha minn 3 siti (81 pazjent) minhabba nuqqas ta' konformità sistematika tal-pazjent mal-erba' trattamenti kollha. L-istudju kien ta' erba' fergħat, multiċentriku, randomizzat, double-blind, ta' grupp parallel, bi prova ta' 12-il ġimgħa f'pazjenti b'riskju kardjovaskolari għoli u iperlipidemija. Pazjenti randomizzati 2:2:2:1, irċewew jew Nustendi oralment b'doża ta' 180 mg/10 mg kuljum (n=86), bempedoic acid 180 mg kuljum (n=88), ezetimibe 10 mg kuljum (n=86), jew plaċebo darba kuljum (n=41) bħala żieda ma' terapija bl-istatini massima ttollerata. It-terapija bl-istatini massima ttollerata tista' tinkludi korsijiet ta' statini għajr għal dożaġġ ta' kuljum jew l-ebda statina. Il-pazjenti ġew stratifikati skont ir-riskju kardjovaskolari u l-intensità tal-istatina fil-linja bażi. Il-pazjenti fuq simvastatin 40 mg kuljum jew ogħla ġew esklużi mill-prova.

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

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

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

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

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

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

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

CLEAR Tranquility (Studju 1002-048) kien studju multicentriku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi plaċebo ta' fażi 3, ta' 12-il ġimgha dwar iperlipidimija primarja li evalwa l-effikaċja ta' bempedoic acid kontra l-plaċebo fit-tnaqqis LDL-C meta jizdied ma' ezetimibe f'pazjenti b'LDL-C għolja li kellhom storja ta' intolleranza għall-istatini u ma setgħux jittolleraw aktar mid-doża tal-bidu l-aktar baxxa approvata ta' statina. Il-prova kienet tinkludi 269 pazjent randomizzati 2:1 biex jirċievu jew bempedoic acid (n=181) jew plaċebo (n=88) bħala zieda ma' ezetimibe 10 mg kuljum għal 12-il ġimgha.

B'mod ġenerali, l-età medja fil-linja bażi kienet ta' 64 sena (medda: 30 u 86 sena), 55% kellhom ≥ 65 sena, 61% kienu nisa, 89% kienu Bojod, 8% kienu Suwed, 2% kienu Asjatiċi, u 1% kienu oħrajn. Il-LDL-C tal-linja bażi medja kienet 3.3 mmol/L (127.6 mg/dL). Meta saret ir-randomizzazzjoni, 33% tal-pazjenti fuq bempedoic acid kontra 28% fuq plaċebo kienu qed jirċievu terapija bi statini f'dożi anqas minn jew daqs id-dożi l-aktar baxxi approvati. L-għoti ta' bempedoic acid lil pazjenti fuq terapija ta' sfond b'ezetimibe naqqas b'mod sinifikanti l-LDL-C mil-linja bażi sa ġimgha 12 meta mqabbel mal-plaċebo u ezetimibe ($p < 0.001$). L-għoti ta' bempedoic acid ma' terapija ta' sfond b'ezetimibe naqqset ukoll b'mod sinifikanti mhux-HDL-C, apo B, u TC (ara tabella 3).

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

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

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

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà fil-prevenzjoni ta' avvenimenti kardjovaskulari

CLEAR Outcomes (Studju 1002-043) studju multiċentriku, randomizzat double-blind, ikkontrollat bi placebo, xprunat minn avvenimenti fi 13 970 pazjent adulti b'mard kardjovaskulari (CVD) aterosklerotiku stabbilit (70%), jew b'riskju għoli għal CVD aterosklerotiku (30%). Pazjenti b'CVD stabbilit kellhom storja medika dokumentata ta' mard tal-arterji koronarji, mard tal-arterji periferali bis-sintomi, u/jew mard ċerebrovaskulari aterosklerotiku. Pazjenti mingħajr CVD stabbilit kienu meqjusa li għandhom riskju għoli għal CVD abbażi li ssodisfaw tal-anqas wiehed mill-kriterji li ġejjin: (1) dijabete mellitus (tip 1 jew tip 2) f'nisa b'età aktar minn 65 sena, jew irġiel b'età aktar minn 60 sena, jew (2) punteġġ ta' Riskju Reynolds > 30% jew punteġġ ta' Riskju SCORE > 7.5% fuq 10 snin, jew 3) punteġġ tal-kalċju fl-arterji koronarji > 400 unità Agatston fi kwalunkwe punt ta' żmien fil-passat. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod randomizzat 1:1 biex jew jirċievu bempedoic acid 180 mg kuljum (n = 6 992) jew placebo (n = 6 978) waħdu jew bħala żieda ma' terapiji oħra fl-isfond li jbaxxu l-lipidi li setgħu jinkludu dożi baxxi ħafna ta' statini. B'kollox, aktar minn 95% tal-pazjenti ġew segwiti sat-tmien tal-prova jew sal-mewt, u anqas minn 1% ma baqgħux jiġu segwiti. It-tul ta' żmien medjan ta' segwitu kien 3.4 snin.

Fil-linja bażi, l-età medja kienet 65.5 sena, 48% kienu nisa, 91% kienu Bojod. Karatteristiċi addizzjonali magħżula fil-linja bażi kienu jinkludu pressjoni għolja (85%), dijabete mellitus (46%), pre-dijabete mellitus (42%), persuna li attwalment tuża t-tabakk (22%), eGFR < 60 mL/min kull 1.73 m² (21%), u medja tal-indiċi tal-massa tal-ġisem ta' 29.9 kg/m². Il-medja ta' LDL-C fil-linja bażi kienet 3.6 mmol/L (139 mg/dL). Fil-linja bażi, 41% tal-pazjenti kienu qed jieħdu tal-anqas terapija waħda li timmodifika l-lipidi inkluż ezetimibe (12%), u doża baxxa ħafna ta' statini (23%).

Bempedoic acid naqqas b'mod sinifikanti r-riskju għall-punt finali kumplessiv primarju ta' avvenimenti avversi kardjovaskulari maġġuri (MACE-4) li jikkonsisti f'mewt kardjovaskulari, infart mijokardjaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew vaskularizzazzjoni koronarja mill-ġdid bi 13% meta mqabbel mal-placebo (Proporzjon ta' Periklu: 0.87; 95% CI: 0.79, 0.96; p = 0.0037); u r-riskju tal-punt finali l-aktar importanti kumplessiv sekondarju ta' MACE-3 (mewt kardjovaskulari, infart mijokardjaku mhux fatali jew puplesija mhux fatali) tnaqqas b'mod sinifikanti bi 15% meta mqabbel mal-placebo (Proporzjon ta' Periklu: 0.85; 95% CI: 0.76, 0.96; p = 0.0058). Ir-riżultat tal-punt finali kumplessiv primarju kien b'mod ġenerali konsistenti fis-sottogruppi kollha speċifikati minn qabel (inkluż età, razza, etniċità, sess, kategorija LDL-C, użu ta' statin, użu ta' ezetimibe, u dijabete fil-linja bażi). L-istima tal-punt tal-Proporzjon ta' Periklu għal MACE-4 kienet 0.94 (95% CI: 0.74, 1.20) fis-sottogrupp ta' pazjenti li jkun qad jużaw ezetimibe fil-linja bażi. Għas-sottogrupp limitat ta' pazjenti

b'uzu ta' ezetimibe fil-linja baži u b'riskju kardjovaskulari għoli (n=335), it-tnaqqis fl-LDL-C kien -26.7% (95% CI: -30.9%, -22.4%), iżda t-tnaqqis fir-riskju kardjovaskulari ma setax jiġi stmat.

L-impatt ta' bempedoic acid fuq il-komponenti individwali tal-punt finali primarju kien jinkludi tnaqqis ta' 27% fir-riskju ta' infart mijokardijaku mhux fatali u tnaqqis ta' 19% fir-riskju ta' vaskularizzazzjoni koronarja mill-ġdid meta mqabbel mal-plaċebo. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti b'mod statistiku fit-tnaqqis ta' puplesija mhux fatali u riskju ta' mewt kardjovaskulari meta mqabbel mal-plaċebo. Ir-riżultati tal-punti finali l-aktar importanti tal-effikaċja primarja u sekondarja qed jintwerew f'Tabella 4. L-istimi tal-kurvi Kaplan-Meier tal-inċidenza kumulattiva tal-punt finali primarju ta' MACE-4 u sekondarju ta' MACE-3 qed jintwerew fil-Figuri 1 u 2 taht. L-inċidenza kumulattiva tal-punt finali primarju ta' MACE-4 tiġi separata mas-6 xahar.

Barra dan, id-differenza bejn bempedoic acid u plaċebo fil-medja tal-perċentwal ta' bidla f'LDL-C mil-linja baži għal xahar 6 kienet -20% (95% CI: -21%, -19%).

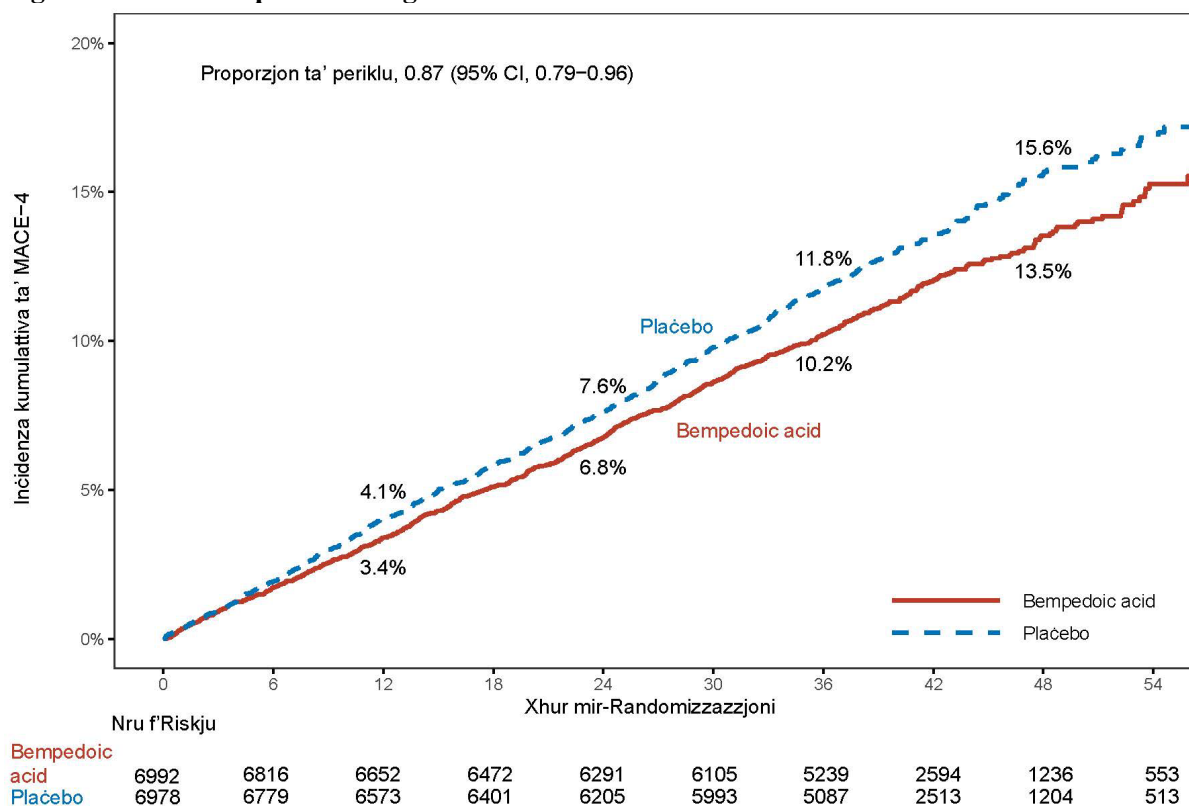
Tabella 4: Effett ta' Bempedoic acid fuq Avvenimenti Kardjovaskulari Maġġuri

	Bempedoic acid N=6 992	Plaċebo N=6 978	Bempedoic acid vs. Plaċebo
Punt finali	n (%)	n (%)	Proporzjon ta' Periklu^a (95% CI) valur <i>p</i>^b
Punt Finali Kumpressiv Primarju			
Mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, vaskularizzazzjoni koronarja mill-ġdid (MACE-4)	819 (11.7)	927 (13.3)	0.87 (0.79, 0.96) 0.0037
Komponenti tal-Punt Finali Primarju			
Infart mijokardijaku mhux fatali	236 (3.4)	317 (4.5)	0.73 (0.62, 0.87)
Vaskularizzazzjoni koronarja mill-ġdid	435 (6.2)	529 (7.6)	0.81 (0.72, 0.92)
Puplesija mhux fatali	119 (1.7)	144 (2.1)	0.82 (0.64, 1.05)
Mewt kardjovaskulari	269 (3.8)	257 (3.7)	1.04 (0.88, 1.24)
Punti Finali Sekondarji l-Aktar Importanti			
Mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali (MACE-3)	575 (8.2)	663 (9.5)	0.85 (0.76, 0.96) 0.0058
Infart mijokardijaku fatali u mhux fatali	261 (3.7)	334 (4.8)	0.77 (0.66, 0.91) 0.0016
Vaskularizzazzjoni koronarja mill-ġdid	435 (6.2)	529 (7.6)	0.81 (0.72, 0.92) 0.0013
Puplesija fatali u mhux fatali	135 (1.9)	158 (2.3)	0.85 (0.67, 1.07) NS

CI, *confidence interval* = interval ta' kunfidenza; MACE, *major adverse cardiovascular event* = avveniment kardjovaskulari avvers maġġuri; NS, *not significant* = mhux sinifikanti

- Proporzjon ta' periklu u l-95% CI korrispondenti kienu bbażati fuq il-mudell ta' periklu proporzjonali Cox bit-trattament bħala varjabbli ta' spjegazzjoni.
 - Il-valur p kien ibbażat fuq it-test log rank.
- Nota: din it-tabella tirrapreżenta wkoll iż-żmien sal-ewwel okkorrenza ta' kull wieħed mill-komponenti ta' MACE; il-pazjenti jistgħu jkunu inklużi f'aktar minn kategorija waħda.

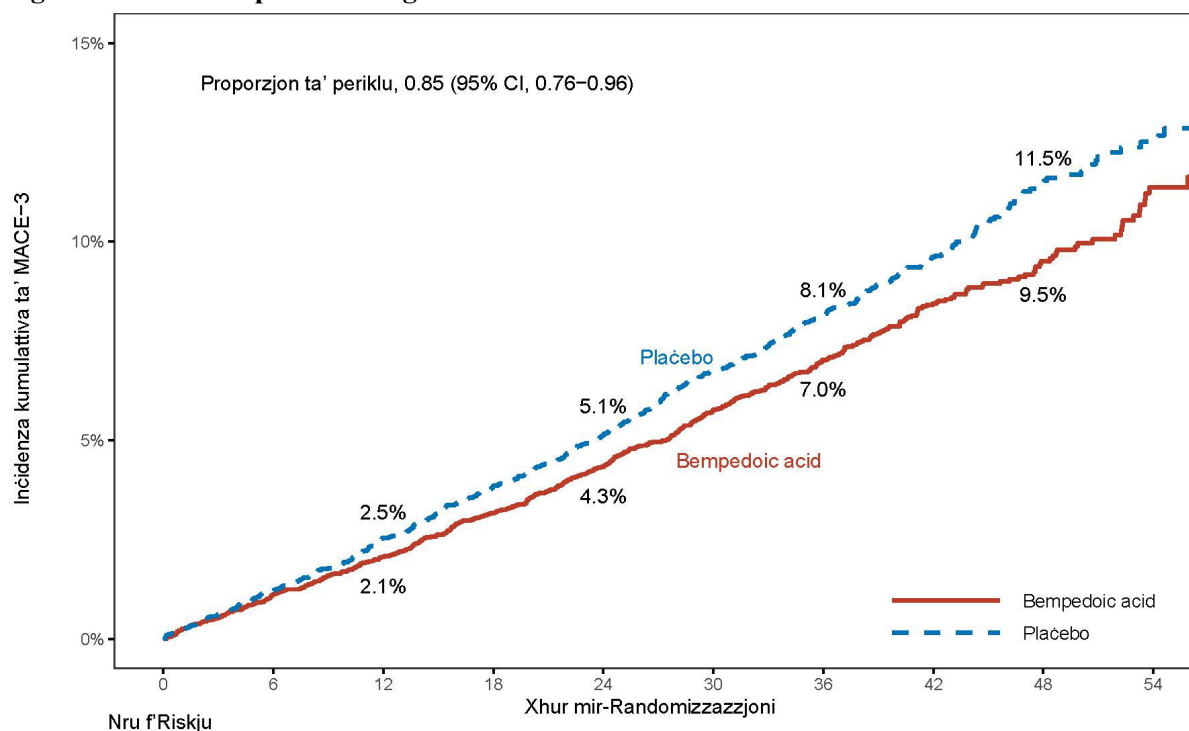
Figura 1: Kurva Kaplan-Meier għaż-Żmien sal-Ewwel Okkorrenza ta' MACE-4



MACE, *major adverse cardiovascular event* = avveniment kardjovaskulari avvers maġġuri

Nota: MACE-4 iddefinit bħala l-punt finali kumplessiv ta' mewt CV, MI mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew vaskularizzazzjoni koronarja mill-gdid.

Figura 2: Kurva Kaplan-Meier għaż-Żmien sal-Ewwel Okkorrenza ta' MACE-3



Bempedoic acid	6992	6859	6743	6604	6456	6297	5435	2717	1311	588
Placebo	6978	6828	6677	6536	6368	6191	5304	2638	1276	554

MACE, *major adverse cardiovascular event* = avveniment kardjovaskulari avvers maġġuri

Nota: MACE-3 iddefinit bħala l-punt finali kumplessiv ta' mewt CV, MI mhux fatali, jew puplesija mhux fatali.

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Nustendi

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

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

Bempedoic acid

Data farmakokinetika tindika li bempedoic acid jiġi assorbit b'hin medjan sa koncentrazzjoni massima ta' 3.5 sigħat meta jingħata bħala pilloli ta' Nustendi 180 mg. Il-parametri farmakokinetiċi ta'

bempedoic acid huma pprezentati bħala l-medja tad-[devjazzjoni standard (SD)] sakemm ma jkunx speċifikat mod ieħor. Bempedoic acid jista' jitqies bħala promedċina li tiġi attivata b'mod intraċellulari minn ACSVL1 sa ETC-1002-CoA. Is- C_{max} u l-AUC fi stat fiss wara għoti ta' ħafna dozi f'pazjenti b'iperkolesterolemija kienu 24.8 (6.9) mikrogramma/mL u 348 (120) mikrogrammi h/mL, rispettivament. Il-farmakokinetika ta' bempedoic acid fi stat fiss ġeneralment kienet lineari fuq medda ta' 120 mg sa 220 mg. Ma kien hemm l-ebda tibdil dipendenti fuq iż-żmien fil-farmakokinetika ta' bempedoic acid wara għoti ripetut bid-doża rakkomandata, u nkiseb bempedoic acid fi stat fiss wara 7 ijiem. Il-proporzjon ta' akkumulazzjoni medju ta' bempedoic acid kien bejn wieħed u ieħor 2.3 darbiet.

Ezetimibe

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

Effett tal-ikel

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

Distribuzzjoni

Bempedoic acid

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

Ezetimibe

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

Bijotrasformazzjoni

Bempedoic acid

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

Ir-rotta primarja tal-eliminazzjoni għal bempedoic acid hija permezz tal-metaboliżmu għall-acyl glucuronide. Bempedoic acid jiġi wkoll ikkonvertit b'mod reversibbli f'metabolit attiv (ESP15228) abbażi ta' attività ta' aldo-keto reductase li giet osservata *in vitro* mill-fwied tal-bniedem. Il-proporzjon tal-AUC fil-plażma medja tal-metabolit/medċina oriġinarja għal ESP15228 wara l-għoti ta' doża ripetuta kien ta' 18% u baqa' kostanti matul iż-żmien. Kemm bempedoic acid kif ukoll ESP15228 jiġu kkonvertiti f'konjugati tal-glucuronide mhux attivi *in vitro* permezz ta' UDP-Glucuronosyltransferase-2B7 (UGT2B7). Bempedoic acid, ESP15228 u l-forom konjugati rispettivi tagħhom instabu fil-plażma b'bempedoic acid li ammonta għall-maġġoranza (46%) tal-AUC_{0-48h} u l-glucuronide tiegħu huwa it-tieni l-aktar prevalenti (30%). ESP15228 u l-glucuronide tiegħu rrapprezentaw 10% u 11% tal-AUC_{0-48h} fil-plażma, rispettivament.

Is- C_{max} u l-AUC fi stat fiss tal-metabolit attiv ekwipotenti (ESP15228) ta' bempedoic acid f'pazjenti b'iperkolesterolemija kienu 3.0 (1.4) mikrogramma/mL u 54.1 (26.4) mikrogramma h/mL,

rispettivamente. ESP15228 x'aktarx li għamel kontribut żgħir għall-attività klinika generali ta' bempedoic acid abbażi ta' esponiment sistemiku u proprjetajiet farmakokinetiċi.

Ezetimibe

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

Eliminazzjoni

Bempedoic acid

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

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

Ezetimibe

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Bempedoic acid

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

Hemm informazzjoni limitata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever; fi studju ta' doża waħda, l-AUC ta' bempedoic acid żdiedet b'2.4 darbiet f'pazjenti (n=5) b'indeboliment tal-kliwi sever (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) meta mqabbel ma' daww b'funzjoni tal-kliwi normali. Studji kliniċi ta' Nustendi ma inkludew pazjenti b'ESRD fuq dijalizi (ara sezzjoni 4.4).

Ezetimibe

Wara doża waħda ta' 10 mg ta' ezetimibe f'pazjenti b'marda tal-kliwi severa (n=8; CrCl medja ≤ 30 mL/min/1.73 m²), l-AUC medja għal ezetimibe totali żdiedet b'madwar 1.5 darbiet, meta

mqabbel ma' individwi b'saħħithom (n=9). Dan ir-riżultat mhuwiex ikkunsidrat bħala klinikament sinifikanti. Pazjent ieħor f'dan l-istudju (wara t-trapjant tal-kliewi u li rċieva bosta prodotti mediċinali, inkluż ciclosporin) kellu esponiment ta' 12-il darba akbar għal ezetimibe totali.

Indeboliment tal-fwied

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

Bempedoic acid

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

Ezetimibe

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

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Bempedoic acid

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

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

Ezetimibe

Ġerjatrija

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

Sess

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

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Nustendi

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

Bempedoic acid

Il-batterija standard ta' studji dwar il-ġenotossicità ma identifikat l-ebda potenzjal mutageniku jew klastogeniku ta' bempedoic acid. Fi studji ta' karċinoġenicità għal tul il-ħajja fir-roditori, bempedoic acid żied l-inċidenza ta' tumuri follikulari epatoċellulari u tal-glandola tat-tirojde f'firien irġiel u tumuri epatoċellulari fi grieden irġiel. Minħabba li dawn huma tumuri komuni osservati fil-bijoassaġġi ta' tul il-ħajja tar-roditori u l-mekkaniżmu għat-tumuriġenesi huwa sekondarju għal attivazzjoni alfa tar-riċettur tal-peroxisome attivat permezz ta' proliferazzjoni (PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptor*) speċifika għar-roditori, dawn it-tumuri mhumix meqjusa bħala li jissarrfu f'riskju għall-bniedem.

Żieda fil-piż tal-fwied u ipertrofija epatoċellulari ġew osservati fil-firien biss u treġġgħu parzjalment wara l-irkupru ta' xahar $b \geq 30$ mg/kg/jum jew 4 darbiet l-esponiment fil-bnedmin b'180 mg. Ġew osservati bidliet riversibbli, mhux avversi fil-parametri tal-laboratorju li jindikaw dawn l-effetti epatiċi, tnaqqis fiċ-ċelloli ħomor tad-demm u l-parametri tal-koagulazzjoni, u żidiet fin-nitroġenu fl-urea u fil-kreatinina kemm fil-firien kif ukoll fix-xadini bid-dożi ttollerati. Il-livell fejn ma ġie osservat l-ebda effett avvers (NOAEL, *no-observed-adverse-effect level*) għal rispons avvers fl-istudji kroniċi kien ta' 10 mg/kg/jum u 60 mg/kg/jum assoċjat mal-esponimenti inqas minn u 15-il darba l-esponiment fil-bniedem b'180 mg fil-firien u fix-xadini, rispettivament.

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

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

Ezetimibe

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

Fi studji ta' għoti flimkien b'ezetimibe u statini, l-effetti tossiċi osservati kienu essenzjalment dawk tipikament assoċjati mal-istatini. Uħud mill-effetti tossiċi kienu aktar qawwija milli kien osservat waqt it-trattament bi statini biss. Dan huwa attribwit għal interazzjonijiet farmakokinetiċi u farmakodinamiċi fit-terapija ta' għoti flimkien. Il-mijopatiji seħħew fil-firien biss wara esponiment għal dożi li kienu diversi drabi oghla mid-doża terapewtika tal-bniedem (madwar 20 darba l-livell tal-AUC għall-istatini u 500 sa 2,000 darba l-livell tal-AUC għall-metaboliti attivi).

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

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

Kisja tal-pillola

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

6.2 Inkompattibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

6.5 In-natura tal-kontenitur u dak li hemm ġo fih

Folji ta' l-polyvinyl chloride (PVC)/PCTFE/aluminju.
Daqsijiet tal-pakketti ta' 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 jew 100 pillola miksija b'rita.
Folji tal- polyvinyl chloride (PVC)/PCTFE/aluminju perforati b'doża ta' unità.

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi

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

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

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Il-Ġermanja

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

EU/1/20/1424/001 - 011

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Marzu 2020
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

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

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Il-Ġermanja

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

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

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

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita
10 pilloli miksijin b'rita
14-il pillola miksijin b'rita
28 pillola miksijin b'rita
30 pillola miksijin b'rita
84 pillola miksijin b'rita
90 pillola miksijin b'rita
98 pillola miksijin b'rita
100 pillola miksijin b'rita
10 × 1 pillola miksija b'rita
50 × 1 pillola miksija b'rita
100 × 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich,
Il-Ġermanja

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nustendi 180 mg/10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

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

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Nustendi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Nustendi
3. Kif għandek tiehu Nustendi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Nustendi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Nustendi u għalxiex jintuża

X'inhu Nustendi u kif jahdem

Nustendi huwa medicina li tbaxxi l-livelli ta' kolesterol 'hażin' (imsejjah ukoll "kolesterol-LDL"), tip ta' xaħam, fid-demm. Nustendi jista' jgħin ukoll biex inaqqas ir-riskju kardjovaskulari billi jbaxxi l-livelli tal-kolesterol hażin.

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

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

Għalxiex jintuża Nustendi

- Adulti b'iperkolesterolemija primarja jew dislipidemija mħallta, li huma kundizzjonijiet li jikkawżaw livell għoli ta' kolesterol fid-demm. Dan jingħata b'żieda ma' dieta li tnaqqas il-kolesterol.
- Adulti b'livelli għolja ta' kolesterol fid-demm tagħhom li diġà għandhom mard kardjovaskulari jew għandhom kundizzjonijiet oħra li jqegħduhom f'riskju akbar għal avvenimenti kardjovaskulari.

Nustendi jingħata:

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

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Nustendi

Tihux Nustendi:

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

It-tabib tiegħek għandu jagħmel test tad-demem qabel ma tibda tiehu Nustendi ma' statina (mediċina li tintuza biex tnaqqas il-kolesterol). Dan biex jiċċekkja kemm qed jahdem tajjeb il-fwied tiegħek.

Jekk qed tiehu l-istatini kellem minnufih lit-tabib tiegħek dwar kwalunkwe wġiġħ fil-muskoli, sensitività, jew dgħufija mingħajr spjegazzjoni (ara 'Mediċini oħra u Nustendi').

Jekk qed tippjana li jkollok tarbija, l-ewwel kellem lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar kif għandek tieqaf tiehu Nustendi qabel twaqqaf kwalunkwe forma ta' kontraċezzjoni.

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Nustendi

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

- atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin (użati biex ibaxxu l-kolesterol u magħrufa bħala statini).
Ir-riskju ta' mard tal-muskoli jista' jiżdied meta tiehu kemm statina kif ukoll Nustendi. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament dwar kwalunkwe wġiġħ fil-muskoli, irtubija jew dgħufija bla spjegazzjoni.
- bosentan (użat għall-ġestjoni ta' kundizzjoni msejja ipertensjoni tal-arterja pulmonari).
- fimasartan (użat biex jittratta pressjoni għolja tad-demem u insuffiċjenza tal-qalb).
- asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir (użati biex jittrattaw l-epatite C).
- fenofibrate jew gemfibrozil (użat ukoll biex ibaxxi l-kolesterol).
Ma hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-effetti tal-użu ta' Nustendi ma' mediċini li jnaqqsu l-kolesterol, imsejja fibrati.
- ciclosporin (spiss użat f'pazjenti bi trapjant tal-organi).
- cholestyramine (użat ukoll biex ibaxxi l-kolesterol), għaliex jaffettwa l-mod kif jahdem ezetimibe.

- mediċini għall-prevenzjoni ta' emboli tad-demm, bħal warfarin kif ukoll acenocoumarol, fluindione, u phenprocoumon.

Tqala u treddigh

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

- **Tqala**

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

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

- **Treddigh**

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

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

Nustendi fih lactose u sodium

Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "ħielsa mis-sodium".

3. Kif għandek tieħu Nustendi

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

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda darba kuljum.

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

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

Jekk tieħu Nustendi aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatement.

Jekk tinsa tieħu Nustendi

Jekk tinnota li nsejt:

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

Jekk tiegħek tiehu Nustendi

Tiqafx tiehu Nustendi mingħajr il-permess tat-tabib tiegħek għaliex il-kolesterol tiegħek jista' jerga' jogħla.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

- Uġiġħ, sensittività jew dgħufija fil-muskoli (mijopatija/rabdomijolizi)
- sfurija tal-ġilda u l-ġhajnejn, uġiġħ addominali, awrina skura, għekiesi minfuħa, nuqqas ta' aptit, u thossok għajjen li jistgħu jkunu sinjali ta' problemi fil-fwied (epatite)
- reazzjonijiet allergiċi inkluż raxx u horrqija; raxx aħmar imqabbeż, xi drabi b'leżjonijiet forma ta' arma (sensittività eċċessiva/eritema multiformi)
- diffikultà biex tiehu n-nifs jew nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn, fil-gerżuma jew fl-ilsien (anafilassi/angjoedema)
- ġebba jew infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-marrara (kolelitjażi/koleċistite), li tista' tikkawża wġiġħ addominali, dardir, rimettar, infjammazzjoni tal-frixa ħafna drabi b'uġiġħ addominali sever (pankreatite)
- tnaqqis fil-pjastrini tad-demem, li jista' jikkawża tbengil/fsada (tromboċitopenja)

Jistgħu jsehhu effetti sekondarji oħra bil-frekwenzi li ġejjin:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- numru aktar baxx ta' ċelloli ħomor tad-demem (anemija)
- emoglobina mnaqqsa (proteina fiċ-ċelloli ħomor tad-demem li jgħorru l-ossigenu)
- żieda fil-livelli tal-aċidu uriku fid-demem
- livelli għoljin ta' aċidu uriku fid-demem tiegħek li jikkawżaw ġogi minfuħa u bl-uġiġħ (gota)
- tnaqqis fl-aptit
- sturdament, uġiġħ ta' ras
- pressjoni għolja tad-demem
- sogħla
- stitikezza, dijarea, uġiġħ addominali
- dardir
- ħalq xott
- nefha addominali u gass, infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku (gastrite)
- riżultati tat-test tad-demem li jindikaw anormalitajiet fil-fwied
- spażmi muskolari, uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fl-ispallejn, fir-riglejn jew fid-dirgħajn, uġiġħ fid-dahar
- test tad-demem li juri żieda fil-kinażi tal-kreatina (test tal-laboratorju ta' ħsara fil-muskoli)
- dgħufija fil-muskoli, uġiġħ fil-ġogi (artralġija)
- żieda fil-kreatinina u fin-nitroġenu tal-urea fid-demem (testijiet tal-laboratorju tal-funzjoni tal-kliwi)
- għeja jew dgħufija (astenija) mhux tas-soltu

- rata mnaqqsa ta' filtrazzjoni glomerulari (kejl ta' kemm huma jaħdmu tajjeb il-kliewi tiegħek)

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

- fwawar ta' shana
- uġiġh fil-parti ta' fuq tal-istonku, ħruq ta' stonku, indigestjoni
- ħakk
- nefha tas-saqajn jew tal-idejn
- uġiġh fl-ghonq, uġiġh fis-sider, uġiġh
- tonqos fil-piż
- dgħufija fil-muskoli

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Nustendi

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

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

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

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Nustendi

- Is-sustanzi attivi huma bempedoic acid u ezetimibe. Kull pillola miksija b'rita fiha 180 mg ta' bempedoic acid jew 10 mg ta' ezetimibe.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - lactose monohydrate (ara t-tmiem ta' sezzjoni 2 taħt "Nustendi fih lactose u sodium")
 - microcrystalline cellulose (E460)
 - sodium starch glycolate (grad tat-Tip A) (ara t-tmiem ta' sezzjoni 2 taħt "Nustendi fih lactose u sodium")
 - hydroxypropyl cellulose (E463)
 - magnesium stearate (E470b)
 - silica, colloidal anhydrous (E551)
 - sodium laurilsulfate (E487) (ara t-tmiem ta' sezzjoni 2 taħt "Nustendi fih lactose u sodium")
 - povidone (K30) (E1201)

- poly(vinyl alcohol) parzjalment idrolizzat (E1203), talc (E553b), titanium dioxide (E171), Indigo Carmine Aluminium Lake (E132), glycerol monocaprylocaprate, Brilliant Blue FCF Aluminium Lake (E133)

Kif jidher Nustendi u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Il-Ġermanja

Manifattur

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

България

Zentiva, k.s.
Тел.: + 359 24417136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308

Norge

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tlf: +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

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830

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

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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