

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**



## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nustendi 180 mg/10 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 180 mg bempedoïnezuur en 10 mg ezetimibe.

### Hulpstof(fen) met bekend effect

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

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

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

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

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

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

#### *Gelijktijdige toediening van galzuurbindende middelen*

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

### Gelijktijdige simvastatinetherapie

Wanneer Nustendi samen met simvastatine wordt toegediend, moet de dosis simvastatine worden beperkt tot 20 mg per dag (of 40 mg per dag voor patiënten met ernstige hypercholesterolemie en een hoog risico op cardiovasculaire complicaties, die hun behandeldoel met een lagere dosis niet hebben bereikt en wanneer de voordelen naar verwachting opwegen tegen de potentiële risico's) (zie rubriek 4.4 en 4.5).

### Bijzondere populaties

#### Oudere patiënten

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

#### Patiënten met een nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (gedefinieerd als geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), en patiënten met nieraandoeningen in het eindstadium (*end-stage renal disease*, ESRD) die dialyse ondergaan, zijn niet onderzocht met bempedoïnezuur. Extra monitoring van bijwerkingen kan bij deze patiënten gerechtvaardigd zijn wanneer Nustendi wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

#### Patiënten met een leverfunctiestoornis

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

#### Pediatrische patiënten

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

### Wijze van toediening

Elke filmomhulde tablet moet oraal worden ingenomen met of zonder voedsel. De tablet moet in zijn geheel worden ingeslikt.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

### Potentieel risico op myopathie bij gelijktijdig gebruik van statines

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

Patiënten die Nustendi als toegevoegde therapie bij een statine krijgen, moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen die verband houden met het gebruik van hoge doses statines. Alle patiënten die Nustendi in aanvulling op een statine krijgen, moeten worden geïnformeerd over het potentieel verhoogde risico op myopathie en moeten eventuele onverklaarde spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte onmiddellijk melden. Als dergelijke symptomen zich voordoen terwijl een patiënt een behandeling ondergaat met Nustendi en een statine, moet een lagere dosering van dezelfde statine of een alternatieve statine, of beëindiging van Nustendi en het opstarten van een alternatieve lipidenverlagende behandeling worden overwogen onder nauwlettende monitoring van delipidengehaltes en de bijwerkingen. Als de myopathie wordt bevestigd door een creatinefosfokinase (CPK)-spiegel  $> 10 \times$  bovengrens van normaal (ULN), moeten Nustendi en eventuele statines die de patiënt gelijktijdig inneemt, onmiddellijk worden stopgezet.

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

### Verhoogde concentratie urinezuur in het serum

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

### Verhoogde concentratie leverenzymen

In klinisch onderzoek zijn verhogingen  $> 3 \times$  ULN in de leverenzymen alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) gemeld met bempedoïnezuur. Deze verhogingen waren asymptomatisch en gingen niet gepaard met verhogingen  $\geq 2 \times$  ULN in bilirubine of met cholestase en keerden terug naar baseline bij voortgezette behandeling of na stopzetting van de behandeling. In gecontroleerde onderzoeken waarbij patiënten gelijktijdig ezetimibe en een statine toegediend kregen, zijn opeenvolgende transaminaseverhogingen ( $\geq 3 \times$  ULN) waargenomen. Bij het starten van de therapie moeten leverfunctietests worden uitgevoerd. De behandeling met Nustendi moet worden stopgezet als een toename van transaminasen van  $> 3 \times$  ULN aanhoudt (zie rubriek 4.3 en 4.8).

### Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (gedefinieerd als eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) is er beperkte ervaring met bempedoïnezuur, en patiënten met ESRD die dialyse ondergaan, zijn niet onderzocht met bempedoïnezuur (zie rubriek 5.2). Extra monitoring van bijwerkingen kan bij deze patiënten gerechtvaardigd zijn wanneer Nustendi wordt toegediend.

### Leverfunctiestoornis

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

### Fibraten

De veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe toegediend met fibraten zijn niet vastgesteld. Als cholelithiase wordt vermoed bij een patiënt die Nustendi en een fenofibraat inneemt, is een onderzoek van de galblaas geïndiceerd en moet deze behandeling worden gestaakt (zie rubriek 4.5 en 4.8).

### Ciclosporine

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

### Anticoagulantia

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

### Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken. Patiënten moet worden geadviseerd te stoppen met het innemen van Nustendi voordat zij anticonceptie maatregelen stopzetten als zij zwanger willen worden.

### Hulpstoffen

Nustendi bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet van 180 mg/10 mg (dagelijkse dosis), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

### Effecten van andere geneesmiddelen op afzonderlijke bestanddelen van Nustendi

#### *Fibraten*

Gelijktijdige toediening van een fenofibraat of gemfibrozil verhoogde de totale ezetimibecconcentraties matig (respectievelijk ongeveer 1,5 en 1,7 maal). Een fenofibraat kan de uitscheiding van cholesterol in de gal doen toenemen, wat leidt tot cholelithiase. In een preklinisch onderzoek bij honden verhoogde ezetimibe het cholesterolgehalte in de galblaasgal (zie rubriek 5.3). Een lithogeen risico dat samenhangt met het therapeutische gebruik van Nustendi valt niet uit te sluiten.

Als cholelithiase wordt vermoed bij een patiënt die Nustendi en een fenofibraat ontvangt, is een onderzoek van de galblaas geïndiceerd en moet een alternatieve lipidenverlagende behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.4).

### *Ciclosporine*

In een onderzoek met acht patiënten die een niertransplantatie hadden ondergaan met een creatinineklaring van > 50 ml/min met een stabiele dosis ciclosporine, resulteerde een enkelvoudige dosis ezetimibe van 10 mg in een 3,4-voudige verhoging (bereik: 2,3- tot 7,9-voudig) van de gemiddelde oppervlakte onder de curve (AUC) voor de totale ezetimibeconcentratie in vergelijking met een gezonde controlepopulatie die alleen ezetimibe ontving, uit een ander onderzoek (n=17). In een ander onderzoek vertoonde een niertransplantatiepatiënt met een ernstige nierfunctiestoornis die ciclosporine en verschillende andere geneesmiddelen ontving een 12 maal hogere blootstelling aan de totale ezetimibeconcentratie in vergelijking met de controlepersonen die op dat moment alleen ezetimibe ontvingen. In een cross-overonderzoek met twee periodes met twaalf gezonde proefpersonen leidde de dagelijkse toediening van 20 mg ezetimibe gedurende 8 dagen met een enkelvoudige dosis ciclosporine van 100 mg op dag 7 tot een gemiddelde stijging van 15% in de AUC van ciclosporine (bereik: daling van 10% tot stijging van 51%) ten opzichte van slechts één enkelvoudige dosis van 100 mg ciclosporine. Er is geen gecontroleerd onderzoek uitgevoerd naar het effect van gelijktijdig toegediende ezetimibe op de blootstelling aan ciclosporine bij niertransplantatiepatiënten. Voorzichtigheid is geboden bij het initiëren van Nustendi in het kader van ciclosporine. Bij patiënten die Nustendi en ciclosporine ontvangen, moeten de ciclosporineconcentraties worden gevolgd (zie rubriek 4.4).

### *Cholestyramine*

Gelijktijdige toediening van cholestyramine verminderde de gemiddelde AUC van de totale ezetimibeconcentratie (ezetimibe plus ezetimibeglucuronide) met ongeveer 55%. De verlaging van de 'low-density lipoprotein'-cholesterol (LDL-C) als gevolg van de toevoeging van Nustendi aan cholestyramine kan door deze interactie worden verminderd (zie rubriek 4.2).

### *Transportergemedieerde geneesmiddelinteracties*

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

### *Probenecide*

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

### Effecten van afzonderlijke bestanddelen van Nustendi op andere geneesmiddelen

#### *Statines*

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

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

#### *Transportergemedieerde geneesmiddelinteracties*

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

Bempedoïnezuur remt OAT2 *in vitro*, wat mogelijk het mechanisme is dat verantwoordelijk is voor kleine verhogingen in serumcreatinine- en urinezuurconcentraties (zie rubriek 4.8). Remming van OAT2 door bempedoïnezuur kan ook potentieel de plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen die substraten van OAT2 zijn. Bempedoïnezuur kan ook een zwakke remmer zijn van OAT3 in klinisch relevante concentraties.

#### *Anticoagulantia*

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

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

#### *Andere onderzochte interacties*

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

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

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

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

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

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

### Borstvoeding

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

## Vruchtbaarheid

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

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

In gepoolde placebogecontroleerde klinische onderzoeken met bempedoïnezuur stopten meer patiënten met de behandeling met bempedoïnezuur vergeleken met placebo als gevolg van spierspasmen (0,7% versus 0,3%), diarree (0,5% versus < 0,1%), pijn in de extremiteiten (0,4% versus 0) en nausea (0,3% versus 0,2%), hoewel de verschillen tussen bempedoïnezuur en placebo niet significant waren.

#### Tabel met de lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen die met Nustendi zijn gemeld, worden weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en frequentie in tabel 1. Eventuele extra bijwerkingen die zijn gemeld met bempedoïnezuur of ezetimibe zijn ook weergegeven om een uitgebreider bijwerkingenprofiel voor Nustendi te kunnen bieden.

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

**Tabel 1: Bijwerkingen**

<b>Systeem/orgaanklasse (SOC)</b>	<b>Bijwerkingen</b>	<b>Frequentiecategorieën</b>
<b>Bijwerkingen met Nustendi</b>		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie Verlaagd hemoglobine	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperurikemie <sup>a</sup>	Vaak
	Verminderde eetlust	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid Hoofdpijn	Vaak
Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Vaak



<b>Systeem/orgaanklasse (SOC)</b>	<b>Bijwerkingen</b>	<b>Frequentiecategorieën</b>
Maagdarmstelselaandoeningen	Constipatie Diarree Abdominale pijn Nausea Droge mond Flatulentie Gastritis	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Leverfunctietest verhoogd <sup>b</sup>	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn Spierspasmen Myalgie Pijn in de extremiteiten Artralgie	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Bloed creatinine verhoogd	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid Asthenie	Vaak
<b>Extra bijwerkingen met bempedoïnezuur</b>		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Jicht	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Aspartaataminotransferase verhoogd	Vaak
	Alanineaminotransferase verhoogd	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	Bloed ureum verhoogd Glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd	Soms
<b>Extra bijwerkingen met ezetimibe</b>		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid, met inbegrip van rash, urticaria, anafylaxie en angio-oedeem	Niet bekend
Psychische stoornissen	Depressie	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Paresthesie <sup>c</sup>	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Opvlieger	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Dyspepsie Gastro-oesofageale refluxziekte	Soms
	Pancreatitis	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Aspartaataminotransferase verhoogd Alanineaminotransferase verhoogd Gammaglutamyltransferase verhoogd	Soms
	Hepatitis Cholelithiase Cholecystitis	Niet bekend

<b>Systeem/orgaanklasse (SOC)</b>	<b>Bijwerkingen</b>	<b>Frequentiecategorieën</b>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus <sup>c</sup>	Soms
	Erythema multiforme	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Bloed creatinefosfokinase verhoogd	Vaak
	Nekpijn Spierzwakte <sup>c</sup>	Soms
	Myopathie/rabdomyolyse	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de borst Pijn Perifeer oedeem <sup>c</sup>	Soms

- Hyperurikemie omvat hyperurikemie en een verhoging van het urinezuur in het bloed
- Leverfunctietest verhoogd omvat leverfunctietest verhoogd en leverfunctietest abnormaal
- Bijwerkingen met ezetimibe toegediend met een statine

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Verhoogde concentratie urinezuur in het serum*

Nustendi verhoogt het urinezuur in het serum, mogelijk als gevolg van remming van OAT2 in de niertubuli door bempedoïnezuur (zie rubriek 4.5). Een gemiddelde toename van 0,6 mg/dl (35,7 micromol/l) in urinezuur ten opzichte van baseline werd waargenomen met Nustendi in week 12. De verhogingen in serumurinezuur traden gewoonlijk binnen de eerste 4 weken van de behandeling op en keerden na stopzetting van de behandeling weer terug naar baseline. Er waren geen meldingen van jicht met Nustendi. In de gepoolde placebogecontroleerde onderzoeken met bempedoïnezuur werd jicht gemeld bij 1,4% van de patiënten die werden behandeld met bempedoïnezuur en bij 0,4% van de patiënten die met placebo werden behandeld. In beide behandelingsgroepen was de kans groter dat de patiënten die jicht meldden een medische voorgeschiedenis van jicht en/of een urinezuurgehalte boven de ULN bij baseline hadden (zie rubriek 4.4).

#### *Effecten op serumcreatinine en bloedureumstikstof*

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

De waargenomen verhogingen in serumcreatinine kunnen in verband worden gebracht met de door bempedoïnezuur veroorzaakte remming van de OAT2-afhankelijke creatininesecretie in de niertubuli (zie rubriek 4.5), een interactie tussen het geneesmiddel en een endogeen substraat, wat niet lijkt te wijzen op een verslechtering van de nierfunctie. Dit effect moet in aanmerking worden genomen bij het interpreteren van veranderingen in de geschatte creatinineklaring bij patiënten die behandeld worden met Nustendi, met name bij patiënten met medische aandoeningen of die geneesmiddelen ontvangen waarvoor controle van de geschatte creatinineklaring vereist is.

#### *Verhoogde leverenzymwaarden*

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

### *Verlaagde hemoglobineconcentratie*

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

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## **4.9 Overdosering**

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

### *Bempedoïnezuur*

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

### *Ezetimibe*

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: lipidemodificerende middelen in combinatie met andere middelen, ATC-code: C10BA10

### Werkingsmechanisme

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

### *Bempedoïnezuur*

Bempedoïnezuur is een adenosinetriofosfaat-citraatlyase (ACL)-remmer die LDL-C verlaagt door remming van de cholesterolsynthese in de lever. ACL is een enzym dat zich vóór 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym A (HMG-CoA)-reductase bevindt in de route voor de

biosynthese van cholesterol. Bempedoïnezuur vereist de activering van het co-enzym A (CoA) via 'very long-chain'-acyl-CoA-synthetase 1 (ACSVL1) tot ETC-1002-CoA. ACSVL1 wordt voornamelijk tot expressie gebracht in de lever en niet in de skeletspieren. Remming van ACL door ETC-1002-CoA leidt tot vermindering van de cholesterol synthese in de lever en verlaagt LDL-C in het bloed door de 'upregulatie' van LDL-receptoren. Bovendien leidt remming van ACL door ETC-1002-CoA tot gelijktijdige onderdrukking van de biosynthese van vetzuren in de lever.

#### *Ezetimibe*

Ezetimibe verlaagt het cholesterolgehalte in het bloed door de opname van cholesterol door de dunne darm te remmen. Het moleculaire doelwit van ezetimibe is de steroltransporter Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), die betrokken is bij de opname van cholesterol en fytoosterolen in de darm. Ezetimibe lokaliseert zich aan de borstelzomen van de dunne darm en remt de absorptie van cholesterol, wat leidt tot een afname van de levering van darmcholesterol aan de lever.

#### Farmacodynamische effecten

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

Omdat patiënten met diabetes een verhoogd risico op atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen lopen, werden in de klinische onderzoeken met bempedoïnezuur patiënten met diabetes mellitus opgenomen. Van de subgroep patiënten met diabetes werden lagere HbA1c-spiegels waargenomen in vergelijking met placebo (gemiddeld 0,2%). Bij patiënten zonder diabetes werd geen verschil in HbA1c waargenomen tussen bempedoïnezuur en placebo en waren er geen verschillen in de percentages van hypoglykemie.

#### *Elektrofysiologie van het hart*

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

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

De werkzaamheid van Nustendi werd beoordeeld in een gevoeligheidsanalyse van 301 patiënten die in onderzoek 1002-053 werden behandeld. Deze analyse sloot alle gegevens uit van 3 locaties (81 patiënten) als gevolg van de systematische niet-naleving door de patiënten van alle vier de behandelingen. Het onderzoek was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met 4 parallele groepen van 12 weken bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico en hyperlipidemie. De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:2:2:1 naar ofwel Nustendi oraal in een dosis van 180 mg/10 mg per dag (n=86), bempedoïnezuur 180 mg per dag (n=88), ezetimibe 10 mg per dag (n=86) of placebo eenmaal per dag (n=41) als aanvulling op een maximaal getolereerde statinebehandeling. De maximaal getolereerde statinebehandeling kon ook andere statinebehandelingen dan met dagelijkse toediening of geen statine omvatten. De patiënten werden gestratificeerd aan de hand van cardiovasculair risico en statine-intensiteit bij baseline. Patiënten die simvastatine 40 mg/dag of meer gebruikten, werden uitgesloten van het onderzoek.

De demografische kenmerken en de ziektekenmerken bij baseline werden gelijkmatig verdeeld over de behandelgroepen. Over het algemeen was de gemiddelde leeftijd bij aanvang 64 jaar (spreiding: 30 tot en met 87 jaar), 50% was  $\geq$  65 jaar, 50% was een vrouw, 81% was blank, 17% was donker getint, 1% was Aziatisch en 1% overig. Op het moment van randomisatie ontving 61% van de patiënten op

Nustendi, 69% van de patiënten op bempedoïnezuur, 63% van de patiënten op ezetimibe en 66% van de patiënten op placebo een statinebehandeling; 36% van de patiënten op Nustendi, 35% van de patiënten op bempedoïnezuur, 29% van de patiënten op ezetimibe en 41% van de patiënten op placebo ontvingen een statinebehandeling met hoge intensiteit. De gemiddelde uitgangswaarde voor LDL-C was 149,7 mg/dl (3,9 mmol/l). De meeste patiënten (94%) hebben het onderzoek voltooid.

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

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

	<b>Nustendi 180 mg/10 mg n=86</b>	<b>Bempedoïnezuur 180 mg n=88</b>	<b>Ezetimibe 10 mg n=86</b>	<b>Placebo n=41</b>
LDL-C, n	86	88	86	41
Gemiddelde LS (SE)	-36,2 (2,6)	-17,2 (2,5)	-23,2 (2,2)	1,8 (3,5)
non-HDL-C, n	86	88	86	41
Gemiddelde LS (SE)	-31,9 (2,2)	-14,1 (2,2)	-19,9 (2,1)	1,8 (3,3)
apo-B, n	82	85	84	38
Gemiddelde LS (SE)	-24,6 (2,4)	-11,8 (2,2)	-15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
TC, n	86	88	86	41
Gemiddelde LS (SE)	-26,4 (1,9)	-12,1 (1,8)	-16,0 (1,6)	0,7 (2,5)

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

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

#### *Toediening van bempedoïnezuur bij achtergrondezetimibetherapie*

Onderzoek 1002-048 was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, 12 weken durend onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid van bempedoïnezuur versus placebo bij het verlagen van LDL-C wanneer het aan ezetimibe werd toegevoegd bij patiënten met een verhoogde LDL-C die een voorgeschiedenis van statine-intolerantie hadden en niet meer konden verdragen dan de laagste goedgekeurde aanvangsdosis van een statine. In het onderzoek werden 269 patiënten opgenomen die gerandomiseerd werden in een verhouding van 2:1 naar ofwel bempedoïnezuur (n=181) ofwel placebo (n=88) als aanvulling op ezetimibe 10 mg per dag gedurende 12 weken.

Over het geheel genomen was de gemiddelde leeftijd bij aanvang 64 jaar (spreiding: 30 tot 86 jaar), 55% was  $\geq 65$  jaar, 61% was een vrouw, 89% was blank, 8% was donker getint, 2% was Aziatisch en 1% overig. De gemiddelde uitgangswaarde voor LDL-C was 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l). Op het moment van de randomisatie ontving 33% van de patiënten die bempedoïnezuur kregen versus 28% van de patiënten die placebo kregen een statinetherapie in een dosis die lager dan of gelijk was aan de laagste goedgekeurde dosis. De toediening van bempedoïnezuur aan patiënten op achtergrondezetimibetherapie verminderde de LDL-C aanzienlijk van baseline tot week 12 in vergelijking met placebo en ezetimibe ( $p < 0,001$ ). De toediening van bempedoïnezuur met achtergrondezetimibetherapie verminderde ook de non-HDL-C, apo-B en TC significant (zie tabel 3).

**Tabel 3: Behandel-effecten van bempedoïnezuur in vergelijking met placebo bij statine-intolerante patiënten op achtergrondezetimibetherapie (gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van baseline in week 12)**

	Onderzoek 1002-048 (N=269)	
	Bempedoïnezuur 180 mg + achtergrondezetimibe 10 mg n=181	Placebo + achtergrondezetimibe 10 mg n=88
LDL-C <sup>a</sup> , n	175	82
Gemiddelde LS	-23,5	5,0
non-HDL-C <sup>a</sup> , n	175	82
Gemiddelde LS	-18,4	5,2
apo-B <sup>a</sup> , n	180	86
Gemiddelde LS	-14,6	4,7
TC <sup>a</sup> , n	176	82
Gemiddelde LS	-15,1	2,9

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

Achtergrondstatine: atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine, pravastatine, lovastatine

a. De procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarde werd geanalyseerd met behulp van een covariantieanalyse (ANCOVA), met behandeling en randomisatiestrata als factoren en lipidenparameter bij baseline als covariabele.

### Pediatri sche patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Nustendi in alle subgroepen van pediatri sche patiënten voor de behandeling van een verhoogde cholesterol (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatri sch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

#### *Nustendi*

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

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

#### *Bempedoïnezuur*

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

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

#### *Ezetimibe*

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

#### *Effect van voedsel*

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

#### Distributie

##### *Bempedoïnezuur*

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

##### *Ezetimibe*

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

#### Biotransformatie

##### *Bempedoïnezuur*

Onderzoek naar metabole interactie *in vitro* duidt erop dat bempedoïnezuur, evenals de actieve metaboliet en glucuronidevormen ervan, niet worden gemetaboliseerd door en geen remming of inductie vormen voor cytochroom P450-enzymen.

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

De  $C_{max}$  en AUC bij steady state van de equipotente actieve metaboliet (ESP15228) van bempedoïnezuur bij patiënten met hypercholesterolemie waren respectievelijk 3,0 (1,4) microgram/ml en 54,1 (26,4) microgram·uur/ml. ESP15228 leverde waarschijnlijk een geringe bijdrage aan de algehele klinische activiteit van bempedoïnezuur op basis van systemische blootstelling en farmacokinetische eigenschappen.

#### *Ezetimibe*

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

#### Eliminatie

##### *Bempedoïnezuur*

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

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

##### *Ezetimibe*

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

#### Bijzondere populaties

##### *Nierfunctiestoornis*

##### *Bempedoïnezuur*

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

Er is beperkte informatie bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis: in een onderzoek met eenmalige toediening nam de AUC van bempedoïnezuur met een factor 2,4 toe bij patiënten (n=5) met



een ernstige nierfunctiestoornis ( $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. In klinische onderzoeken met Nustendi werden geen patiënten met ESRD opgenomen die dialyse ondergingen (zie rubriek 4.4).

#### Ezetimibe

Na een enkelvoudige dosis ezetimibe van 10 mg bij patiënten met een ernstige nierziekte ( $n=8$ ; gemiddelde  $CrCl \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) was de gemiddelde AUC voor de totale ezetimibeconcentratie ongeveer 1,5 maal toegenomen, vergeleken met gezonde proefpersonen ( $n=9$ ). Dit resultaat wordt niet klinisch significant geacht. Bij een extra patiënt in dit onderzoek (na niertransplantatie en ontvangst van meerdere geneesmiddelen, met inbegrip van ciclosporine) was de blootstelling aan de totale ezetimibeconcentratie 12 maal hoger.

#### Leverfunctiestoornis

Nustendi wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis wegens de onbekende effecten van verhoogde blootstelling aan ezetimibe.

#### Bempedoïnezuur

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

#### Ezetimibe

Na een enkelvoudige dosis ezetimibe van 10 mg nam bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) de gemiddelde AUC voor de totale ezetimibeconcentratie met ongeveer 1,7 maal toe ten opzichte van gezonde proefpersonen. In een 14 dagen durend onderzoek met meerdere doses (10 mg per dag) bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) nam de gemiddelde AUC voor de totale ezetimibeconcentratie ongeveer 4 maal toe in vergelijking met gezonde proefpersonen op dag 1 en dag 14.

#### *Andere bijzondere populaties*

#### Bempedoïnezuur

Van de 3.621 patiënten die werden behandeld met bempedoïnezuur in de placebogecontroleerde onderzoeken waren er 2.098 (58%)  $> 65$  jaar. Er werden algemeen genomen geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen deze patiënten en jongere patiënten.

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

#### Ezetimibe

#### Geriatric

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

Geslacht

De totale ezetimibeplasmaconcentraties zijn iets hoger (ongeveer 20%) bij vrouwen dan bij mannen. De LDL-C-reductie en het veiligheidsprofiel zijn vergelijkbaar tussen mannen en vrouwen die met ezetimibe worden behandeld.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

#### Nustendi

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

#### Bempedoïnezuur

In de standaardreeks genotoxiciteitsstudies is geen mutageen of clastogeen potentieel van bempedoïnezuur gevonden. In levenslange carcinogeniteitstudies bij knaagdieren verhoogde bempedoïnezuur de incidentie van hepatocellulaire en folliculaire tumoren van de schildklier bij mannetjesratten en hepatocellulaire tumoren bij mannetjesmuizen. Omdat dit veel voorkomende tumoren zijn die in levenslange bioassays met knaagdieren worden waargenomen en het mechanisme voor tumorgenese ondergeschikt is aan een knaagdierspecifieke PPAR-alfaactivering, worden deze tumoren niet beschouwd als vertaalbaar naar een risico voor de mens.

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

Bempedoïnezuur was niet teratogeen of toxisch voor embryo's of foetussen van drachtige konijnen in doses tot 80 mg/kg/dag of 12 maal de systemische blootstelling van de mens bij 180 mg. Drachtige ratten die 10, 30 en 60 mg/kg/dag bempedoïnezuur kregen tijdens de organogenese, hadden minder levensvatbare foetussen en het lichaamsgewicht van de foetussen was lager bij  $\geq 30$  mg/kg/dag of 4 maal de systemische blootstelling van de mens bij 180 mg. Bij alle doses werd bij blootstelling beneden de systemische blootstelling van de mens bij 180 mg een toegenomen incidentie van foetale skeletbevindingen (gebogen scapula en ribben) waargenomen. In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling hadden ratten die tijdens de dracht en zoogperiode 5, 10, 20 en 30 mg/kg/dag bempedoïnezuur kregen toegediend, ongunstige maternale effecten bij  $\geq 20$  mg/kg/dag en een afname van het aantal levende jongen, de overleving, de groei, het leren en het geheugen van de jongen bij  $\geq 10$  mg/kg/dag, terwijl de blootstelling van de moederdieren bij 10 mg/kg/dag lager was dan de blootstelling van de mens bij 180 mg.

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

#### Ezetimibe

Dieronderzoek met betrekking tot de chronische toxiciteit van ezetimibe hebben geen doelorganen voor toxische effecten vastgesteld. Bij honden die gedurende vier weken met ezetimibe

( $\geq 0,03$  mg/kg/dag) werden behandeld, nam de cholesterolconcentratie in de galblaasgal toe met een factor 2,5 tot 3,5. In een eenjarig onderzoek bij honden die doses van maximaal 300 mg/kg/dag kregen, werd echter geen verhoogde incidentie van cholelithiase of andere lever-/galeffecten waargenomen. Het belang van deze gegevens voor de mens is niet bekend. Een lithogeen risico dat samenhangt met het therapeutische gebruik van ezetimibe valt niet uit te sluiten.

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

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

#### Filmomhulling

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

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

36 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 München  
Duitsland

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

EU/1/20/1424/001 - 011

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

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

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## **BIJLAGE II**

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

**A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

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

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Duitsland

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

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

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

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

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nustendi 180 mg/10 mg filmomhulde tabletten  
bempedoïnezuur / ezetimibe

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 180 mg bempedoïnezuur en 10 mg ezetimibe.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie de bijsluiters voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

**Filmomhulde tabletten**

10 filmomhulde tabletten

14 filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten

30 filmomhulde tabletten

84 filmomhulde tabletten

90 filmomhulde tabletten

98 filmomhulde tabletten

100 filmomhulde tabletten

10 x 1 filmomhulde tablet

50 x 1 filmomhulde tablet

100 x 1 filmomhulde tablet

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiters.

Oraal gebruik

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
81366 München,  
Duitsland

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

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Nustendi 180 mg/10 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

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

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nustendi 180 mg/10 mg filmomhulde tabletten  
bempedoïnezuur / ezetimibe

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

Daiichi-Sankyo (logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Nustendi 180 mg/10 mg filmomhulde tabletten** bempedoïnezuur / ezetimibe



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

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

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

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

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

##### **Wat is Nustendi en hoe werkt het?**

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

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

- bempedoïnezuur vermindert de aanmaak van cholesterol in de lever en verhoogt de verwijdering van LDL-cholesterol uit het bloed;
- ezetimibe werkt in uw darmen door de hoeveelheid cholesterol die wordt opgenomen uit de voeding te verminderen.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

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

Nustendi wordt gegeven:

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

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

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

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

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

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

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

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

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

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

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

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

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

## **Zwangerschap en borstvoeding**

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

- **Zwangerschap**

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

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

- **Borstvoeding**

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

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

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

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

## **Nustendi bevat lactose en natrium**

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

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

De aanbevolen dosering is eenmaal daags één tablet.

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

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

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

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



## **Als u stopt met het innemen van dit middel**

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

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

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

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

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

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

Andere bijwerkingen kunnen zich voordoen met de volgende frequenties:

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

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

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

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

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

- tintelend gevoel
- depressie
- kortademigheid

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

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

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

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

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

- gedeeltelijk gehydrolyseerd poly(vinylalcohol) (E1203), talk (E553b), titaandioxide (E171), indigokarmijn aluminiumlak (E132), glycerolmonocaprylocapraat, briljantblauw FCF aluminiumlak (E133)

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

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

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

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

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 München  
Duitsland

### **Fabrikant**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Duitsland

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.**

**Andere informatiebronnen**

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