

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nustendi 180 mg/10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 180 mg Bempedosäure und 10 mg Ezetimib.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede 180 mg/10 mg Filmtablette enthält 71,6 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Blaue, ovale Filmtablette mit einer Größe von ca. 15,00 mm × 7,00 mm × 5,00 mm mit der Prägung „818“ auf einer Seite und „ESP“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nustendi wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät:

- in Kombination mit einem Statin bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4),
- als Monotherapie bei Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreichen können,
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedosäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Nustendi-Dosis ist eine Filmtablette mit 180 mg/10 mg einmal täglich.

Gleichzeitige Anwendung mit Gallensäurebindern

Die Einnahme von Nustendi sollte entweder mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Anwendung eines Gallensäurebinders erfolgen.

Gleichzeitige Therapie mit Simvastatin

Wenn Nustendi gleichzeitig mit Simvastatin angewendet wird, sollte die Simvastatin-Dosis auf 20 mg täglich (oder 40 mg täglich für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und einem hohen Risiko

für kardiovaskuläre Komplikationen, die ihre Behandlungsziele mit geringeren Dosen nicht erreicht haben und wenn der Nutzen voraussichtlich gegenüber den potenziellen Risiken überwiegt) begrenzt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) liegen nur wenige Daten vor, und dialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease, ESRD) wurden nicht mit Bempedosäure untersucht. Bei diesen Patienten kann eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen gerechtfertigt sein, wenn Nustendi angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Behandlung mit Nustendi wird bei Patienten mit mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung aufgrund der unbekanntenen Auswirkungen der erhöhten Exposition gegenüber Ezetimib nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nustendi bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Jede Filmtablette ist oral mit oder ohne Nahrung einzunehmen. Die Tablette ist im Ganzen zu schlucken.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Gleichzeitige Anwendung mit Simvastatin > 40 mg täglich (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).
- Die gleichzeitige Anwendung von Nustendi zusammen mit einem Statin ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder ungeklärten anhaltenden Erhöhungen der Serumtransaminasen kontraindiziert.
- Wenn Nustendi gleichzeitig mit einem Statin angewendet wird, ist die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für die jeweilige Statin-Therapie heranzuziehen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Potenzielles Risiko einer Myopathie bei gleichzeitiger Anwendung von Statinen

Bempedosäure erhöht die Plasmakonzentrationen von Statinen (siehe Abschnitt 4.5). Statine verursachen gelegentlich eine Myopathie. In seltenen Fällen kann die Myopathie die Form einer Rhabdomyolyse mit oder ohne akutes Nierenversagen als sekundärer Effekt einer Myoglobulinurie annehmen und zum Tod führen. In der Erfahrung mit Ezetimib nach der Markteinführung wurden sehr seltene Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Die meisten Patienten, bei denen eine Rhabdomyolyse auftrat, nahmen ein Statin gleichzeitig mit Ezetimib ein.

Patienten, die Nustendi als adjuvante Therapie zu einem Statin erhalten, sind auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung hoher Statin-Dosen zu überwachen. Alle Patienten, die Nustendi zusätzlich zu einem Statin erhalten, sind auf das potenziell erhöhte Risiko einer Myopathie hinzuweisen und sind anzuweisen, alle ungeklärten Muskelschmerzen, jede Muskelempfindlichkeit bzw. jede Muskelschwäche unverzüglich zu melden. Wenn diese Symptome auftreten, während ein Patient die Behandlung mit Nustendi und einem Statin erhält, sind eine geringere Maximaldosis desselben Statins oder ein alternatives Statin bzw. das Absetzen von Nustendi und die Einleitung einer alternativen lipidsenkenden Therapie unter engmaschiger Überwachung der Lipidspiegel und der Nebenwirkungen in Erwägung zu ziehen. Wenn eine Myopathie anhand eines Kreatinphosphokinase(CPK)-Spiegels $> 10 \times$ obere Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN) bestätigt wird, sind Nustendi und alle Statine, die der Patient gleichzeitig einnimmt, unverzüglich abzusetzen.

Myositis mit einem CPK-Spiegel $> 10 \times$ ULN wurde im Zusammenhang mit Bempedosäure und einer Hintergrundtherapie mit 40 mg Simvastatin in seltenen Fällen berichtet. Simvastatin-Dosen von > 40 mg dürfen in Kombination mit Nustendi nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Erhöhter Harnsäurespiegel im Serum

Bempedosäure kann den Harnsäurespiegel im Serum aufgrund einer Hemmung des renal-tubulären OAT2 erhöhen und eine Hyperurikämie verursachen oder verschlimmern sowie zu einer Verschlimmerung von Gicht bei Patienten mit einer Vorgeschichte von bzw. Prädisposition für Gicht führen (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Nustendi ist abzusetzen, wenn Hyperurikämie zusammen mit Gichtsymptomen auftritt.

Erhöhte Leberenzyme

In klinischen Prüfungen wurden Erhöhungen der Leberenzyme Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) auf $> 3 \times$ ULN im Zusammenhang mit Bempedosäure berichtet. Diese Erhöhungen waren bisher asymptomatisch und nicht mit Erhöhungen des Bilirubins auf $\geq 2 \times$ ULN oder einer Cholestase assoziiert und haben sich bei fortgesetzter Behandlung oder nach Absetzen der Therapie wieder auf den Ausgangswert normalisiert. In Prüfungen mit kontrollierter gleichzeitiger Anwendung bei Patienten, die Ezetimib zusammen mit einem Statin erhielten, wurden aufeinanderfolgend erhöhte Transaminasewerte ($\geq 3 \times$ ULN) beobachtet. Bei Einleitung der Therapie sind Leberfunktionstests durchzuführen. Die Behandlung mit Nustendi ist abzusetzen, wenn eine Erhöhung der Transaminasen auf $> 3 \times$ ULN persistiert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Bempedosäure bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (definiert als $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) vor, und die Anwendung von Bempedosäure bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurde bisher nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Bei diesen Patienten kann eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen erforderlich sein, wenn Nustendi angewendet wird.

Leberfunktionsstörung

Aufgrund der unbekanntenen Wirkungen der erhöhten Exposition gegenüber Ezetimib bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B und C) wird Nustendi bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Fibrate

Die Sicherheit und Wirksamkeit von zusammen mit Fibraten angewendetem Ezetimib ist nicht erwiesen. Wenn bei Patienten, die Nustendi und Fenofibrat erhalten, eine Cholelithiasis vermutet wird, sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt, und diese Therapie ist abzusetzen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Ciclosporin

Bei der Einleitung der Nustendi-Therapie im Zusammenhang mit Ciclosporin ist Vorsicht geboten. Die Ciclosporinspiegel müssen bei Patienten überwacht werden, die Nustendi und Ciclosporin erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Antikoagulantien

Wenn Nustendi zusätzlich zu Warfarin, anderen Coumarin-Antikoagulantien oder Fluindion gegeben wird, muss die International Normalized Ratio (INR) entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Patientinnen sind anzuweisen, die Einnahme von Nustendi vor dem Abbruch der Anwendung von Verhütungsmaßnahmen zu beenden, wenn sie beabsichtigen, schwanger zu werden.

Sonstige Bestandteile

Nustendi enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/ Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 180 mg/10 mg Filmtablette (Tagesdosis), d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine konkreten Studien zur Erfassung von pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen mit Nustendi durchgeführt. In Studien mit Bempedosäure oder Ezetimib festgestellte Arzneimittelwechselwirkungen bestimmen die Wechselwirkungen, die im Zusammenhang mit Nustendi auftreten können.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf einzelne Bestandteile von Nustendi

Fibrate

Die gleichzeitige Anwendung von Fenofibrat oder Gemfibrozil führte zu einer moderaten Erhöhung der Konzentrationen von Gesamt-Ezetimib (ca. 1,5- bzw. 1,7-fach). Fenofibrat kann die Ausscheidung von Cholesterin in die Galle erhöhen und so zu Cholelithiasis führen. In einer präklinischen Studie an Hunden erhöhte Ezetimib das Cholesterin in der Galle der Gallenblase (siehe Abschnitt 5.3). Ein lithogenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung von Nustendi kann nicht ausgeschlossen werden.

Wenn bei einem Patienten, der Nustendi und Fenofibrat erhält, eine Cholelithiasis vermutet wird, sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt, und eine alternative lipidsenkende Therapie muss in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin

In einer Studie mit acht Patienten, die nach einer Nierentransplantation mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min stabil auf eine Ciclosporin-Dosis eingestellt waren, führte die Gabe einer 10-mg-Einzeldosis Ezetimib zu einem 3,4-fachen (Bereich: 2,3- bis 7,9-fach) Anstieg der mittleren Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) für Gesamt-Ezetimib, verglichen mit einer gesunden Kontrollpopulation, die in einer anderen Studie nur Ezetimib erhielt (n = 17). In einer weiteren Studie wies ein Nierentransplantationspatient mit schwerer Nierenfunktionsstörung, der Ciclosporin und

mehrere andere Arzneimittel erhielt, im Vergleich zu den anderen Kontrollpersonen unter gleichzeitiger Monotherapie mit Ezetimib eine um das 12-Fache größere Gesamt-Ezetimib-Exposition auf. In einer zweiphasigen Crossover-Studie mit zwölf gesunden Probanden führte die tägliche Anwendung von 20 mg Ezetimib über 8 Tage mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin an Tag 7 zu einer mittleren 15%igen Vergrößerung der AUC von Ciclosporin (Bereich: 10%ige Verkleinerung bis 51%ige Vergrößerung), verglichen mit einer Einzeldosis von 100 mg Ciclosporin allein. Es wurde keine kontrollierte Studie zum Einfluss von gleichzeitig verabreichtem Ezetimib auf die Ciclosporin-Exposition nach einer Nierentransplantation durchgeführt. Bei der Einleitung der Nustendi-Therapie im Zusammenhang mit Ciclosporin ist Vorsicht geboten. Die Ciclosporinspiegel sind bei Patienten zu überwachen, die Nustendi und Ciclosporin erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Cholestyramin

Die gleichzeitige Anwendung von Cholestyramin führte zu einer Verringerung der mittleren AUC von Gesamt-Ezetimib (Ezetimib plus Ezetimib-Glucuronid) um ca. 55 %. Die schrittweise Reduzierung von Lipoprotein-geringer-Dichte-Cholesterin (LDL-C) durch die Gabe von Nustendi zusätzlich zu Cholestyramin kann aufgrund dieser Wechselwirkung verringert sein (siehe Abschnitt 4.2).

Transportervermittelte Wechselwirkungen

In-vitro-Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen legen nahe, dass Bempedosäure, ebenso wie ihr aktiver Metabolit und Glucuronidform, keine Substrate allgemein beschriebener Arzneimitteltransporter sind, mit Ausnahme von Bempedosäure-Glucuronid, bei dem es sich um ein OAT3-Substrat handelt.

Probenecid

Probenecid, ein Inhibitor der Glucuronidkonjugation, wurde untersucht, um die potenzielle Wirkung dieser Inhibitoren auf die Pharmakokinetik von Bempedosäure zu bewerten. Die Anwendung von Bempedosäure 180 mg zusammen mit Probenecid im Steady-State führte zu einem 1,7-fachen Anstieg der AUC von Bempedosäure und zu einem 1,9-fachen Anstieg der AUC des aktiven Metaboliten von Bempedosäure (ESP15228). Ein solcher Anstieg ist klinisch nicht bedeutsam und hat keine Auswirkungen auf die Dosierungsempfehlungen.

Auswirkungen einzelner Bestandteile von Nustendi auf andere Arzneimittel

Statine

Die pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Bempedosäure 180 mg und Simvastatin 40 mg, Atorvastatin 80 mg, Pravastatin 80 mg und Rosuvastatin 40 mg wurden in klinischen Prüfungen untersucht. Die Anwendung einer Einzeldosis Simvastatin 40 mg zusammen mit Bempedosäure 180 mg im Steady-State führte zu einem 2-fachen Anstieg der Exposition gegenüber Simvastatinsäure. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Bempedosäure 180 mg wurde ein 1,4- bis 1,5-facher Anstieg der AUC von Atorvastatin, Pravastatin und Rosuvastatin (gegeben als Einzeldosen) und/oder ihrer Hauptmetaboliten beobachtet. Ein höherer Anstieg wurde beobachtet, wenn diese Statine gleichzeitig mit einer supratherapeutischen Dosis von 240 mg Bempedosäure angewendet wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet, wenn Ezetimib gleichzeitig mit Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Fluvastatin oder Rosuvastatin angewendet wurde.

Transportervermittelte Wechselwirkungen

Bempedosäure und sein Glucuronid führen in klinisch relevanten Konzentrationen zu einer schwachen Inhibition von OATP1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung von Nustendi und Arzneimitteln, die Substrate von OATP1B1 oder OATP1B3 sind (d. h. Bosentan, Fimasartan, Asunaprevir, Glecaprevir, Grazoprevir, Voxilaprevir und Statine wie Atorvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin und Simvastatin [siehe Abschnitt 4.4]), kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen.

Bempedosäure inhibiert OAT2 *in vitro*, wobei es sich möglicherweise um den Mechanismus handelt, der für geringfügige Erhöhungen des Serumkreatinins und der Harnsäure verantwortlich ist (siehe Abschnitt 4.8). Die Inhibition von OAT2 durch Bempedosäure kann außerdem potenziell die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen, die Substrate von OAT2 sind. Bempedosäure kann ferner in klinisch relevanten Konzentrationen zu einer schwachen Inhibition von OAT3 führen.

Antikoagulantien

In einer Studie an zwölf gesunden erwachsenen Männern hatte die gleichzeitige Anwendung von Ezetimib (10 mg einmal täglich) keine signifikanten Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit von Warfarin und auf die Prothrombinzeit. Nach Markteinführung wurde jedoch über Erhöhungen der INR bei Patienten unter Therapie mit Warfarin oder Fluindion berichtet, die zusätzlich Ezetimib erhielten.

Wenn Nustendi zusätzlich zu Warfarin, anderen Coumarin-Antikoagulantien oder Fluindion gegeben wird, ist die INR entsprechend zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Andere untersuchte Wechselwirkungen

Bempedosäure hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik des oralen Kontrazeptivums Norethindron/Ethinylestradiol. In klinischen Wechselwirkungsstudien hatte Ezetimib keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der oralen Kontrazeptiva Ethinylestradiol und Levonorgestrel. Bempedosäure hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Metformin.

In klinischen Wechselwirkungsstudien hatte Ezetimib während der gleichzeitigen Anwendung keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Dapson, Dextromethorphan, Digoxin, Glipizid, Tolbutamid oder Midazolam.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Nustendi ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Daten aus der Anwendung von Nustendi bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Bempedosäure haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Da Bempedosäure die Cholesterinsynthese und möglicherweise die Synthese anderer Cholesterinderivate, die für die normale Entwicklung des Fötus benötigt werden, vermindert, kann Nustendi bei Verabreichung an Schwangere den Fötus schädigen. Nustendi ist vor der Konzeption bzw. ab der Feststellung einer Schwangerschaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bempedosäure bzw. deren Metaboliten oder Ezetimib bzw. dessen Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Aufgrund des Potenzials für schwerwiegende schädliche Auswirkungen dürfen Frauen, die Nustendi einnehmen, ihre Kinder nicht stillen. Nustendi ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Nustendi auf die Fertilität des Menschen vor. Basierend auf tierexperimentellen Studien werden keine Auswirkungen auf die Reproduktion oder die Fertilität im Zusammenhang mit Nustendi erwartet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nustendi hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass im Zusammenhang mit Bempedosäure und Ezetimib über Schwindelgefühl berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8.).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Hyperurikämie (4,7 %) und Obstipation (4,7 %).

In gepoolten, placebokontrollierten klinischen Prüfungen mit Bempedosäure brachen mehr Patienten unter Bempedosäure als unter Placebo die Behandlung aufgrund von Muskelkrämpfen (0,7 % versus 0,3 %), Diarrhö (0,5 % versus < 0,1 %), Schmerzen in einer Extremität (0,4 % versus 0) und Übelkeit (0,3 % versus 0,2 %) ab, wenngleich die Unterschiede zwischen Bempedosäure und Placebo nicht signifikant waren.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die im Zusammenhang mit Nustendi berichteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 nach Systemorganklasse und Häufigkeit angegeben. Etwaige weitere Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Bempedosäure oder Ezetimib berichtet wurden, sind ebenfalls angegeben, um ein umfassenderes Nebenwirkungsprofil für Nustendi darzulegen.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorien
Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Nustendi		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie Erniedrigtes Hämoglobin	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperurikämie ^a	Häufig
	Verminderter Appetit	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl Kopfschmerzen	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation Diarrhö Abdominalschmerz	Häufig

	Übelkeit Mundtrockenheit Flatulenz Gastritis	
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Werte im Leberfunktionstest ^b	Häufig
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Rückenschmerzen Muskelspasmen Myalgie Schmerz in einer Extremität Arthralgie	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Kreatinin im Blut erhöht	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung Asthenie	Häufig
Weitere Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Bempedosäure		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gicht	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Aspartataminotransferase erhöht	Häufig
	Alaninaminotransferase erhöht	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Blutharnstoff erhöht Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	Gelegentlich
Weitere Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Ezetimib		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit, einschließlich Ausschlag, Urtikaria, Anaphylaxie und Angioödem	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesie ^c	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hitzewallung	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dyspepsie Gastroösophageale Refluxerkrankung	Gelegentlich
	Pankreatitis	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Aspartataminotransferase erhöht Alaninaminotransferase erhöht Gammaglutamyltransferase erhöht	Gelegentlich
	Hepatitis Cholelithiasis Cholecystitis	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus ^c	Gelegentlich
	Erythema multiforme	Nicht bekannt
	CPK im Blut erhöht	Häufig

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Nackenschmerzen Muskelschwäche ^c	Gelegentlich
	Myopathie/Rhabdomyolyse	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brustkorbschmerz Schmerzen Ödem peripher ^c	Gelegentlich

- Hyperurikämie beinhaltet Hyperurikämie und Harnsäure erhöht
- Erhöhte Werte im Leberfunktionstest beinhaltet erhöhte Werte im Leberfunktionstest und Leberfunktionstest anomal
- Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Ezetimib, das gleichzeitig mit einem Statin angewendet wird

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erhöhter Harnsäurespiegel im Serum

Nustendi erhöht den Harnsäurespiegel im Serum, und zwar möglicherweise aufgrund einer Inhibition des renal-tubulären OAT2 durch Bempedosäure (siehe Abschnitt 4.5). Ein mittlerer Anstieg der Harnsäure von 0,6 mg/dl (35,7 Mikromol/l) verglichen mit dem Ausgangswert wurde in Woche 12 im Zusammenhang mit Nustendi beobachtet. Die Erhöhungen des Harnsäurespiegels im Serum traten in der Regel innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen auf, und die Werte gingen nach dem Absetzen der Behandlung wieder auf die Ausgangswerte zurück. Im Zusammenhang mit Nustendi gab es keine Berichte über Gicht. In den gepoolten, placebokontrollierten Studien mit Bempedosäure wurde Gicht bei 1,4 % der mit Bempedosäure behandelten Patienten und bei 0,4 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In beiden Behandlungsgruppen hatten Patienten, die über Gicht berichteten, mit höherer Wahrscheinlichkeit Gicht in der Anamnese und/oder Ausgangs-Harnsäurespiegel über der ULN (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen auf den Kreatinin- und den Blut-Harnstoff-Stickstoff-Spiegel im Serum

Nustendi erhöht sowohl den Kreatinin- als auch den Blut-Harnstoff-Stickstoff (Blood Urea Nitrogen, BUN)-Spiegel im Serum. Ein mittlerer Anstieg des Kreatininspiegels im Serum von 0,02 mg/dl (1,8 Mikromol/l) und ein mittlerer Anstieg des BUN-Spiegels im Serum von 2,7 mg /dl (1,0 mmol/l) verglichen mit dem Ausgangswert wurde in Woche 12 im Zusammenhang mit Nustendi beobachtet. Die Erhöhungen des Kreatinins und des BUN im Serum traten in der Regel innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen auf; daraufhin blieben die Werte stabil und gingen nach einem Absetzen der Therapie wieder auf die Ausgangswerte zurück.

Die beobachteten Erhöhungen des Kreatininspiegels im Serum stehen möglicherweise im Zusammenhang mit der Inhibition der OAT2-abhängigen renal-tubulären Sekretion von Kreatinin durch Bempedosäure (siehe Abschnitt 4.5), was eine dem Arzneimittel inhärente Substratwechselwirkung darstellt und nicht auf eine sich verschlechternde Nierenfunktion hinzuweisen scheint. Dieser Effekt ist zu berücksichtigen, wenn Veränderungen der geschätzten Kreatinin-Clearance bei Patienten unter Nustendi-Therapie interpretiert werden, und zwar insbesondere bei Patienten mit Erkrankungen oder Arzneimitteltherapien, die eine Überwachung der geschätzten Kreatinin-Clearance erfordern.

Erhöhte Leberenzyme

Erhöhungen der Lebertransaminasen (AST und/oder ALT) auf $\geq 3 \times$ ULN wurden bei 2,4 % der mit Nustendi behandelten Patienten berichtet, verglichen mit null (0) Patienten, die Placebo erhielten. In vier kontrollierten klinischen Prüfungen zu Bempedosäure betrug die Inzidenz von Erhöhungen ($\geq 3 \times$ ULN) der Lebertransaminasenspiegel (AST und/oder ALT) 0,7 % für mit Bempedosäure behandelte Patienten und 0,3 % für Placebo. In kontrollierten klinischen Prüfungen zur Kombinationsbehandlung mit Ezetimib, das gleichzeitig mit einem Statin eingeleitet wurde, betrug die Inzidenz von aufeinanderfolgenden Erhöhungen ($\geq 3 \times$ ULN) der Lebertransaminasenspiegel 1,3 % bei Patienten, die mit Ezetimib in Kombination mit Statinen behandelt wurden, und 0,4 % bei Patienten, die nur mit Statinen behandelt wurden. Die Erhöhungen der Transaminasen im Zusammenhang mit Bempedosäure oder Ezetimib war nicht mit anderen Anzeichen einer Leberfunktionsstörung assoziiert (siehe Abschnitt 4.4).

Erniedrigtes Hämoglobin

In den gepoolten placebokontrollierten Prüfungen zu Bempedosäure wurde eine Verminderung des Hämoglobins gegenüber dem Ausgangswert von ≥ 20 g/l und auf $<$ untere Normgrenze (Lower Limit of Normal, LLN) bei 4,6 % der Patienten in der Bempedosäure-Gruppe und bei 1,9 % der Patienten unter Placebo beobachtet. Verminderungen des Hämoglobins um mehr als 50 g/l und auf $<$ LLN wurden in den Bempedosäure- und Placebogruppen mit ähnlicher Inzidenz berichtet (0,2 % bzw. 0,2 %). Die Verminderungen des Hämoglobins traten in der Regel innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen auf, und die Werte normalisierten sich nach einem Absetzen der Behandlung wieder auf die Ausgangswerte. Unter Patienten, die zum Studienbeginn normale Hämoglobinwerte aufwiesen, traten bei 1,4 % der Patienten in der Bempedosäure-Gruppe und bei 0,4 % der Patienten in der Placebogruppe während der Behandlung Hämoglobinwerte unterhalb der LLN auf. Anämie wurde bei 2,5 % der mit Bempedosäure behandelten Patienten und bei 1,6 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient symptomatisch zu behandeln, und unterstützende Maßnahmen sind nach Bedarf einzuleiten.

Bempedosäure

In klinischen Prüfungen wurden Dosen von bis zu 240 mg/Tag (das 1,3-Fache der zugelassenen empfohlenen Dosis) ohne Anzeichen einer dosislimitierenden Toxizität angewendet. In tierexperimentellen Studien wurden bei Expositionen von bis zu dem 14-Fachen der Expositionen bei Patienten, die mit 180 mg Bempedosäure einmal täglich behandelt wurden, keine unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Ezetimib

In klinischen Studien führte die Anwendung von Ezetimib 50 mg/Tag bei 15 gesunden Probanden über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen oder von 40 mg/Tag bei 18 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie über einen Zeitraum von bis zu 56 Tagen zu keiner erhöhten Inzidenz unerwünschter Ereignisse. Bei Tieren wurde nach oralen Einzeldosen von 5.000 mg/kg Ezetimib bei Ratten und Mäusen sowie 3.000 mg/kg bei Hunden keine Toxizität beobachtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: **Noch nicht zugewiesen**, ATC-Code: **<noch nicht zugewiesen>**

Wirkmechanismus

Nustendi enthält Bempedosäure und Ezetimib, zwei LDL-C-senkende Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen. Nustendi reduziert erhöhtes LDL-C mittels dualer Inhibition der Cholesterinsynthese in der Leber und der Cholesterinresorption im Darm.

Bempedosäure

Bempedosäure ist ein Inhibitor der Adenosintriphosphat-Citrat-Lyase (ACL), der das LDL-C senkt, indem die Cholesterinsynthese in der Leber gehemmt wird. ACL ist ein der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A(HMG-CoA)-Reduktase vorgelagertes Enzym im Cholesterin-

Biosyntheseweg. Bempedosäure erfordert eine Coenzym A(CoA)-Aktivierung durch ACSVL1 (Very-long-chain-Acyl-CoA-Synthetase 1) zu ETC-1002-CoA. ACSVL1 wird primär in der Leber und nicht in der Skelettmuskulatur exprimiert. Die Hemmung von ACL durch ETC-1002-CoA führt zu einer verminderten Cholesterinsynthese in der Leber und reduziert das LDL-C im Blut durch die Hochregulierung der Rezeptoren für Lipoprotein geringer Dichte. Zusätzlich führt die Hemmung der ACL durch ETC-1002-CoA zu einer gleichzeitigen Suppression der Biosynthese von Fettsäuren in der Leber.

Ezetimib

Ezetimib reduziert den Blutcholesterinspiegel, indem es die Resorption von Cholesterin über den Dünndarm hemmt. Es wurde gezeigt, dass das molekulare Ziel von Ezetimib der Steroltransporter Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) ist, der an der Aufnahme von Cholesterin und Phytosterolen im Darm beteiligt ist. Ezetimib lagert sich am Bürstensaum des Dünndarms an und hemmt die Cholesterinresorption, was zu einem verminderten Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Anwendung von Bempedosäure und Ezetimib allein und in Kombination mit anderen lipidmodifizierenden Arzneimitteln reduziert LDL-C, Non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (Non-HDL-C) und Apolipoprotein B (Apo B) sowie Gesamtcholesterin (Total Cholesterol, TC) bei Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie.

Da Diabetespatienten ein erhöhtes Risiko für artherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen haben, wurden in die klinischen Prüfungen zu Bempedosäure auch Patienten mit Diabetes mellitus aufgenommen. Im Teilkollektiv der Patienten mit Diabetes wurden geringere HbA1c-Konzentrationen beobachtet als unter Placebo (durchschnittlich 0,2 %). Bei Patienten ohne Diabetes wurden keine Unterschiede bei den HbA1c-Konzentrationen zwischen Bempedosäure und Placebo beobachtet, und es gab keine Unterschiede bei den Inzidenzen von Hypoglykämie.

Elektrophysiologie des Herzens

Es wurde eine QT-Studie für Bempedosäure durchgeführt. Bei einer Dosis von 240 mg (das 1,3-Fache der zugelassenen empfohlenen Dosis) verlängert Bempedosäure das QT-Intervall in keinem klinisch relevanten Ausmaß.

Die Wirkung von Ezetimib oder des Kombinations-Behandlungsschemas Nustendi auf das QT-Intervall wurde nicht untersucht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Ezetimib 10 mg reduziert nachweislich die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse. Die Auswirkungen von Bempedosäure auf die kardiovaskulär bedingte Morbidität und Mortalität wurden nicht ermittelt.

Die Wirksamkeit von Nustendi wurde in Studie 1002-053 in einer Sensitivitätsanalyse von 301 Patienten beurteilt, die eine Behandlung erhielten. In dieser Analyse wurden aufgrund einer systematischen Nichteinhaltung aller vier Behandlungen durch die Patienten sämtliche Daten von 3 Prüfzentren (81 Patienten) ausgeschlossen. Die Studie war eine 12-wöchige 4-armige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie an Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und Hyperlipidämie. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:2:2:1 randomisiert und erhielten entweder Nustendi oral in einer Dosis von 180 mg/10 mg pro Tag (n = 86), Bempedosäure 180 mg pro Tag (n = 88), Ezetimib 10 mg pro Tag (n = 86) oder Placebo einmal täglich (n = 41) als Zusatztherapie zu einer Behandlung mit der maximal verträglichen Statin-Dosis. Die Therapie mit der maximal verträglichen Statindosis konnte Statin-Behandlungsschemata umfassen, bei denen keine tägliche Gabe bzw. überhaupt keine Statin-Behandlung erfolgte. Die Patienten wurden nach kardiovaskulärem Risiko und der Intensität der Statin-Behandlung bei Studienbeginn stratifiziert. Patienten, die Simvastatin 40 mg pro Tag oder eine höhere Dosis erhielten, waren von der Studie ausgeschlossen.

Die demografischen Eigenschaften und die Krankheitsmerkmale zum Studienbeginn waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Insgesamt betrug das mittlere Alter bei Studienbeginn 64 Jahre (Bereich: 30 bis 87 Jahre), 50 % waren ≥ 65 Jahre alt, 50 % waren Frauen, 81 % Weiße, 17 % Schwarze, 1 % Asiaten und 1 % Sonstige. Zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielten 61 % der Patienten unter Nustendi, 69 % der Patienten unter Bempedosäure, 63 % der Patienten unter Ezetimib und 66 % der Patienten unter Placebo eine Statin-Therapie; 36 % der Patienten unter Nustendi, 35 % der Patienten unter Bempedosäure, 29 % der Patienten unter Ezetimib und 41 % der Patienten unter Placebo erhielten eine hochintensive Statintherapie. Der mittlere LDL-C-Wert bei Baseline betrug 149,7 mg/dl (3,9 mmol/l). Die meisten Patienten (94 %) schlossen die Studie ab.

Nustendi reduzierte das LDL-C von Studienbeginn bis Woche 12 im Vergleich zu Placebo signifikant (-38,0 %, 95%-KI: -46,5 %, -29,6 %; $p < 0,001$). Die maximalen LDL-C-senkenden Wirkungen wurden bereits in Woche 4 beobachtet, und die Wirksamkeit wurde während der gesamten Studie aufrechterhalten. Nustendi führte außerdem zu einer signifikanten Reduzierung von Non-HDL-C, Apo B und TC (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Wirkungen der Behandlung mit Nustendi auf Lipidparameter bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und Hyperlipidämie unter Hintergrund-Behandlungsschemata mit Statinen (mittlere prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis Woche 12)

	Nustendi 180 mg/10 mg n = 86	Bempedosäure 180 mg n = 88	Ezetimib 10 mg n = 86	Placebo n= 41
LDL-C, n	86	88	86	41
KQ-Mittelwert (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
KQ-Mittelwert (SE)	-31,9 (2,2)	-14,1 (2,2)	-19,9 (2,1)	1,8 (3,3)
Apo B, n	82	85	84	38
KQ-Mittelwert (SE)	-24,6 (2,4)	-11,8 (2,2)	-15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
TC, n	86	88	86	41
KQ-Mittelwert (SE)	-26,4 (1,9)	-12,1 (1,8)	-16,0 (1,6)	0,7 (2,5)

Apo B = Apolipoprotein B; KI = Konfidenzintervall; HDL-C = High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; KQ = Kleinste Quadrate; TC = Total Cholesterol (Gesamtcholesterin), SE = Standard Error (Standardfehler).

Statin-Hintergrundbehandlung: Atorvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin.

Anwendung von Bempedosäure unter Hintergrundtherapie mit Ezetimib

Studie 1002-048 war eine 12-wöchige multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Bempedosäure gegenüber Placebo bei der Reduzierung des LDL-C-Werts bei zusätzlicher Gabe zu Ezetimib bei Patienten mit erhöhtem LDL-C-Wert, die eine Statin-Intoleranz in der Anamnese aufwiesen und nicht mehr als die geringste zugelassene Anfangsdosis eines Statins vertrugen. Die Studie umfasste 269 Patienten, die im Verhältnis 2:1 randomisiert wurden, um 12 Wochen lang entweder Bempedosäure (n = 181) oder Placebo (n = 88) als Zusatztherapie zu Ezetimib 10 mg täglich zu erhalten.

Insgesamt betrug das mittlere Alter bei Studienbeginn 64 Jahre (Bereich: 30 bis 86 Jahre), 55 % waren ≥ 65 Jahre alt,

61 % waren Frauen, 89 % Weiße, 8 % Schwarze, 2 % Asiaten und 1 % Sonstige. Der mittlere LDL-C-Wert bei Baseline betrug 127,6 mg/dl (3,3 mmol/l). Zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielten 33 % der Patienten unter Bempedosäure gegenüber 28 % der Patienten unter Placebo eine Statin-

Therapie bei maximal den geringsten zugelassenen Dosen. Die Anwendung von Bempedosäure bei Patienten unter einer Ezetimib-Hintergrundtherapie führte zu einer signifikanten Reduzierung des LDL-C-Werts von Studienbeginn bis Woche 12, verglichen mit Placebo und Ezetimib ($p < 0,001$). Die Anwendung von Bempedosäure mit einer Ezetimib-Hintergrundtherapie führte außerdem zu einer signifikanten Reduzierung von Non-HDL-C, Apo B und TC (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Wirkungen der Behandlung mit Bempedosäure im Vergleich zu Placebo Patienten mit Statin-Unverträglichkeit unter Ezetimib-Hintergrundtherapie (mittlere prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis Woche 12)

	Studie 1002-048 (N = 269)	
	Bempedosäure 180 mg + Ezetimib- Hintergrundbehandlung 10 mg n = 181	Placebo + Ezetimib- Hintergrundbehandlung 10 mg n = 88
LDL-C ^a , n	175	82
KQ-Mittelwert	-23,5	5,0
Non-HDL-C ^a , n	175	82
KQ-Mittelwert	-18,4	5,2
Apo B ^a , n	180	86
KQ-Mittelwert	-14,6	4,7
TC ^a , n	176	82
KQ-Mittelwert	-15,1	2,9

Apo B = Apolipoprotein B; KI = Konfidenzintervall; HDL-C = High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; KQ = Kleinste Quadrate; TC = Total Cholesterol (Gesamtcholesterin).

Statin-Hintergrundbehandlung: Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin, Lovastatin.

a. Die prozentuale Veränderung gegenüber dem Studienbeginn wurde mithilfe einer Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance, ANCOVA) analysiert, mit Behandlungs- und Randomisierungsstrata als Faktoren und Ausgangs-Lipidparametern als Kovariate analysiert.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Nustendi eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von erhöhtem Cholesterin gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nustendi

Die Bioverfügbarkeit von Nustendi-Tabletten war ähnlich wie die von einzelnen Tabletten, die gleichzeitig verabreicht wurden. Die C_{max} -Werte für Bempedosäure und ihren aktiven Metaboliten (ESP15228) waren zwischen den Formulierungen ähnlich, jedoch waren die C_{max} -Werte für Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid für Nustendi im Vergleich zu den einzelnen Tabletten, die gleichzeitig verabreicht wurden, ca. 13 % bzw. 22 % niedriger. Da die Gesamtexposition gegenüber Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid (gemessen anhand der AUC) ähnlich hoch ist, ist eine 22 % niedrigere C_{max} wahrscheinlich nicht klinisch signifikant.

Es wurde keine klinisch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkung beobachtet, wenn Ezetimib gleichzeitig mit Bempedosäure angewendet wurde. Die AUC und C_{max} von Gesamt-Ezetimib (Ezetimib und seiner Glucuronidform) und Ezetimib-Glucuronid stiegen um den Faktor 1,6 bzw. 1,8 an, wenn eine Ezetimib-Einzeldosis zusammen mit Bempedosäure im Steady-State eingenommen wurde. Dieser Anstieg ist wahrscheinlich auf eine Inhibition von OATP1B1 durch Bempedosäure

zurückzuführen, die zu einer verminderten Aufnahme in der Leber und somit zu einer verminderten Elimination von Ezetimib-Glucuronid führt. Die Erhöhungen der AUC und C_{\max} von Ezetimib betragen weniger als 20 %.

Bempedosäure

Pharmakokinetische Daten legen nahe, dass Bempedosäure mit einer medianen Zeit bis zur maximalen Konzentration von 3,5 Stunden resorbiert wird, wenn sie als Nustendi 180 mg Tabletten verabreicht wird. Sofern nicht anders angegeben, werden die pharmakokinetischen Parameter von Bempedosäure als der Mittelwert [Standardabweichung (Standard Deviation, SD)] dargestellt. Bempedosäure kann als Prodrug angesehen werden, das intrazellulär durch ACSVL1 zu ETC-1002-CoA aktiviert wird. Die C_{\max} und AUC im Steady-State nach Anwendung mehrerer Dosen bei Patienten mit Hypercholesterinämie lagen bei 24,8 (6,9) Mikrogramm/ml bzw. 348 (120) Mikrogramm·h/ml. Die Pharmakokinetik von Bempedosäure im Steady-State war im Allgemeinen über einen Bereich von 120 mg bis 220 mg hinweg linear. Es gab keine zeitabhängigen Veränderungen der Pharmakokinetik von Bempedosäure nach wiederholter Anwendung bei der empfohlenen Dosis, und der Steady-State von Bempedosäure wurde nach 7 Tage erreicht. Das mittlere Akkumulationsverhältnis von Bempedosäure betrug ca. 2,3.

Ezetimib

Nach oraler Gabe wird Ezetimib rasch resorbiert und weitgehend zu einem pharmakologisch aktiven Phenol-Glucuronid (Ezetimib-Glucuronid) konjugiert. Die mittlere C_{\max} wird innerhalb von 1 bis 2 Stunden für Ezetimib-Glucuronid und innerhalb von 4 bis 12 Stunden für Ezetimib erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ezetimib kann nicht bestimmt werden, da die Substanz in wässrigen Lösungen, welche zur Injektion geeignet sind, praktisch unlöslich ist. Ezetimib durchläuft einen ausgedehnten enterohepatischen Kreislauf; es sind mehrere Ezetimib-Spitzenwerte zu beobachten.

Auswirkung von Nahrung

Nach der Anwendung von Nustendi zusammen mit einer fett- und kalorienreichen Frühstücksmahlzeit bei gesunden Probanden war die AUC für Bempedosäure und Ezetimib mit dem Nüchternzustand vergleichbar. Im Vergleich zum Nüchternzustand führte der Nicht-Nüchtern-Zustand zu einer Reduzierung der C_{\max} von Bempedosäure und Ezetimib von 30 % bzw. 12 %. Im Vergleich zum Nüchternzustand führte der Nicht-Nüchtern-Zustand zu einer Reduzierung der AUC und C_{\max} von Ezetimib-Glucuronid von 12 % bzw. 42 %. Diese Auswirkungen von Nahrung werden nicht als klinisch bedeutsam angesehen.

Verteilung

Bempedosäure

Das apparente Verteilungsvolumen (V/F) von Bempedosäure betrug 18 l. Die Plasmaproteinbindung von Bempedosäure, ihrem Glucuronid und ihrem aktiven Metaboliten, ESP15228, betrug 99,3 %, 98,8 % bzw. 99,2 %. Es findet keine Verteilung von Bempedosäure in rote Blutkörperchen statt.

Ezetimib

Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid sind zu 99,7 % bzw. 88 % bis 92 % an menschliche Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Bempedosäure

In-vitro-Studien zu metabolischen Wechselwirkungen legen nahe, dass Bempedosäure sowie ihr aktiver Metabolit und ihre Glucuronid-Formen nicht von Cytochrom-P450-Isoenzymen metabolisiert werden und diese nicht inhibieren oder induzieren.

Der primäre Eliminationsweg für Bempedosäure ist durch die Verstoffwechslung zum Acylglucuronid. Bempedosäure wird außerdem basierend auf Aldo-Keto-Reduktase-Aktivität, die *in vitro* in menschlicher Leber beobachtet wurde, reversibel zu einem aktiven Metaboliten (ESP15228)

umgewandelt. Das mittlere Verhältnis der Plasma-AUC zwischen dem Metaboliten und der Ausgangssubstanz für ESP15228 nach wiederholter Dosisgabe betrug 18 % und blieb im Zeitverlauf konstant. Sowohl Bempedosäure als auch ESP15228 werden *in vitro* von UGT2B7 zu inaktiven Glucuronid-Konjugaten umgewandelt. Bempedosäure, ESP15228 und ihre jeweiligen konjugierten Formen wurden im Plasma nachgewiesen, wobei Bempedosäure den Großteil (46 %) der AUC_{0-48h} ausmacht und Glucuronid der Faktor mit der zweithöchsten Prävalenz (30 %) ist. ESP15228 und sein Glucuronid machten 10 % bzw. 11 % der Plasma-AUC_{0-48h} aus.

Die C_{max} und AUC im Steady-State des gleich wirksamen aktiven Metaboliten (ESP15228) von Bempedosäure bei Patienten mit Hypercholesterinämie lagen bei 3,0 (1,4) Mikrogramm/ml bzw. 54,1 (26,4) Mikrogramm·h/ml. ESP15228 hatte basierend auf der systemischen Exposition und den pharmakokinetischen Eigenschaften wahrscheinlich einen geringfügigen Anteil an der klinischen Gesamtkonzentration von Bempedosäure.

Ezetimib

In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass Ezetimib keine Cytochrom-P450-Entgiftungsenzyme induziert. Es wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Ezetimib und Arzneimitteln beobachtet, die bekanntermaßen von den Cytochromen P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 und 3A4 oder N-Acetyltransferase metabolisiert werden. Ezetimib wird vor allem im Dünndarm und der Leber über Glucuronidkonjugation (eine Phase-II-Reaktion) metabolisiert und anschließend über die Galle ausgeschieden. In allen untersuchten Spezies wurde ein minimaler oxidativer Metabolismus (eine Phase-I-Reaktion) beobachtet. Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid sind die hauptsächlich im Plasma nachgewiesenen, vom Arzneimittel stammenden Substanzen, wobei Ezetimib ca. 10 %–20 % und Ezetimib-Glucuronid ca. 80 %–90 % der Gesamtkonzentration im Plasma ausmachen. Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid werden langsam aus dem Plasma eliminiert, mit Hinweis auf einen signifikanten enterohepatischen Kreislauf.

Elimination

Bempedosäure

Die Steady-State-Clearance (CL/F) von Bempedosäure, die anhand einer pharmakokinetischen Populationsanalyse bei Patienten mit Hypercholesterinämie ermittelt wurde, betrug 12,1 ml/min nach einmal täglicher Gabe; die renale Clearance von unveränderter Bempedosäure machte weniger als 2 % der Gesamt-Clearance aus. Die mittlere (SD) Halbwertszeit von Bempedosäure beim Menschen betrug 19 (10) Stunden im Steady-State.

Nach einzelner oraler Anwendung von 240 mg Bempedosäure (das 1,3-Fache der zugelassenen empfohlenen Dosis) wurden 62,1 % der Gesamtdosis (Bempedosäure und ihre Metaboliten) im Urin wiedergefunden, primär als das Acylglucuronid-Konjugat von Bempedosäure, und 25,4 % wurden in den Fäzes wiedergefunden. Weniger als 5 % der angewendeten Dosis wurden als unveränderte Bempedosäure in den Fäzes und im Urin zusammen ausgeschieden.

Ezetimib

Nach oraler Anwendung von ¹⁴C-markiertem Ezetimib (20 mg) bei menschlichen Probanden machte das Gesamt-Ezetimib (Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid) ca. 93 % der gesamten Radioaktivität im Plasma aus. Über einen Beobachtungszeitraum von 10 Tagen wurden ca. 78 % der eingenommenen radioaktiven Dosis in den Fäzes und 11 % im Urin wiedergefunden. Nach 48 Stunden war keine Radioaktivität mehr im Plasma nachweisbar. Die Halbwertszeit von Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid beträgt ca. 22 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bempedosäure

Die Pharmakokinetik von Bempedosäure wurde in einer pharmakokinetischen Populationsanalyse untersucht, die an gepoolten Daten aus allen klinischen Prüfungen (n = 2 261) durchgeführt wurde, um die Auswirkungen der Nierenfunktion auf die Steady-State-AUC von Bempedosäure zu beurteilen, sowie in einer Pharmakokinetikstudie mit einfacher Dosisgabe bei Probanden mit unterschiedlicher Nierenfunktion. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion waren die mittleren Expositionen gegenüber Bempedosäure bei Patienten mit leichter bzw. mittelschwerer Nierenfunktionsstörung um das 1,4-Fache (90%-PI: 1,3, 1,4) und das 1,9-Fache (90%-PI: 1,7, 2,0) erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen nur begrenzte Informationen zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor; in einer Einzeldosisstudie war die AUC von Bempedosäure bei Patienten (n = 5) mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um ca. das 2,4-Fache erhöht. Klinische Studien zu Nustendi umfassten keine dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).

Ezetimib

Nach einer 10-mg-Einzeldosis Ezetimib bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung (n = 8; mittlere Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min/1,73 m²) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib im Vergleich zu gesunden Probanden (n = 9) um ca. das 1,5-Fache erhöht. Dieses Ergebnis wird nicht als klinisch signifikant angesehen. Ein weiterer Patient in dieser Studie (nach einer Nierentransplantation und unter Behandlung mit mehreren Arzneimitteln, einschließlich Ciclosporin) hatte eine um das 12-Fache erhöhte Exposition gegenüber Gesamt-Ezetimib.

Leberfunktionsstörung

Nustendi wird bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund der unbekanntenen Auswirkungen der erhöhten Exposition gegenüber Ezetimib nicht empfohlen.

Bempedosäure

Die Pharmakokinetik von Bempedosäure und ihrem Metaboliten (ESP15228) wurde bei Patienten mit normaler Leberfunktion oder leichter bzw. mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) nach einer Einzeldosis untersucht (n = 8/Gruppe). Im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion waren die mittlere C_{max} und AUC von Bempedosäure bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung um 11 % bzw. 22 % und bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung um 14 % bzw. 16 % verringert. Es wird nicht davon ausgegangen, dass dies zu einer geringeren Wirksamkeit führt. Bempedosäure wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht.

Ezetimib

Nach einer 10-mg-Einzeldosis Ezetimib war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) im Vergleich zu gesunden Probanden um ca. das 1,7-Fache erhöht. In einer 14-tägigen Studie mit Mehrfachdosierung (10 mg täglich) bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) war die mittlere AUC für Gesamt-Ezetimib an Tag 1 und Tag 14 im Vergleich zu gesunden Probanden um ca. das 4-Fache erhöht.

Sonstige besondere Patientengruppen

Bempedosäure

2.098 (58 %) der 3.621 Patienten, die in den placebokontrollierten Studien mit Bempedosäure behandelten wurden, waren > 65 Jahre alt. Insgesamt wurden zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten keine Unterschiede hinsichtlich Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet.

Die Pharmakokinetik von Bempedosäure war von Alter, Geschlecht oder ethnischer Herkunft nicht beeinflusst. Körpergewicht war eine statistisch signifikante Kovariate. Das niedrigste

Körpergewichtsquartil (< 73 kg) war mit einer ca. 30 % höheren Exposition assoziiert. Die höhere Exposition war klinisch nicht signifikant, und es werden keine Dosisanpassungen auf Grundlage des Körpergewichts empfohlen.

Ezetimib

Geriatric

In einer Studie mit Mehrfachdosierung, in der Ezetimib 10 mg über 10 Tage einmal täglich gegeben wurde, waren die Plasmakonzentrationen für Gesamt-Ezetimib bei älteren (≥ 65 Jahre) gesunden Probanden im Vergleich zu jüngeren Probanden um ca. das 2-Fache höher. Die LDL-C-Reduzierung und das Sicherheitsprofil sind zwischen älteren und jungen Patienten, die mit Ezetimib behandelt werden, vergleichbar.

Geschlecht

Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-Ezetimib sind bei Frauen etwas höher (ca. 20 %) als bei Männern. Die LDL-C-Reduzierung und das Sicherheitsprofil sind zwischen Männern und Frauen, die mit Ezetimib behandelt werden, vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nustendi

Die gleichzeitige Verabreichung von Bempedosäure mit Ezetimib-Dosen an Ratten bei systemischen Gesamtexpositionen, die > 50-mal höher waren als die klinische Exposition beim Menschen, führte zu keiner Veränderung des toxikologischen Profils von Bempedosäure oder Ezetimib. Bempedosäure in Kombination mit Ezetimib hatte keine Veränderung der Auswirkungen auf das embryofetale Entwicklungsprofil von Bempedosäure oder Ezetimib zur Folge.

Bempedosäure

Im Rahmen der Standardreihe von Genotoxizitätsstudien wurde kein mutagenes oder klastogenes Potenzial von Bempedosäure festgestellt. In die gesamte Lebensspanne umfassenden Karzinogenitätsstudien an Nagetieren erhöhte Bempedosäure die Inzidenz von hepatozellulären Tumoren und follikulären Schilddrüsentumoren bei männlichen Ratten sowie die Inzidenz von hepatozellulären Tumoren bei männlichen Mäusen. Da es sich hierbei um übliche Tumoren handelt, die in die gesamte Lebensspanne umfassenden Bioassays bei Nagetieren beobachtet werden, und der Mechanismus für die Tumorigenese eine sekundäre Wirkung einer nagetierspezifischen PPAR-alpha-Aktivierung ist, wird nicht davon ausgegangen, dass diese Tumoren ein Risiko für den Menschen bedeuten.

Erhöhtes Lebergewicht und hepatozelluläre Hypertrophie wurden nur bei Ratten bei ≥ 30 mg/kg/Tag bzw. dem 4-Fachen der Exposition des Menschen bei 180 mg beobachtet und bildeten sich nach der 1-monatigen Erholungsphase teilweise zurück. Reversible, nicht schädliche Veränderungen von Laborparametern, die auf diese Auswirkungen auf die Leber hinweisen, Verminderungen der Parameter für rote Blutkörperchen und Blutgerinnung sowie Erhöhungen des Harnstoffstickstoffs und des Kreatinins wurden bei beiden Spezies bei tolerierten Dosen beobachtet. Das NOAEL (No Observed Adverse Effect Level; höchste Dosis ohne beobachtbare schädliche Wirkung) im Hinblick auf schädliche Auswirkungen in den chronischen Studien betrug bei Ratten und Affen 10 mg/kg/Tag bzw. 60 mg/kg/Tag und war mit Expositionen verbunden, die niedriger bzw. um das 15-Fache höher waren als die Exposition beim Menschen bei 180 mg.

Bempedosäure war für Embryonen oder Föten bei trächtigen Kaninchen in Dosen von bis zu 80 mg/kg/Tag bzw. dem 12-Fachen der systemischen Exposition beim Menschen bei 180 mg nicht teratogen oder toxisch. Trächtige Ratten, denen Bempedosäure während der Organogenese in Dosen von 10 mg/kg/Tag, 30 mg/kg/Tag und 60 mg/kg/Tag gegeben wurde, hatten bei ≥ 30 mg/kg/Tag bzw. dem 4-Fachen der systemischen Exposition beim Menschen bei 180 mg eine verminderte Anzahl lebensfähiger Föten und ein reduziertes fetales Körpergewicht. Bei allen Dosen bei Expositionen

unterhalb der systemischen Exposition beim Menschen bei 180 mg wurde eine erhöhte Inzidenz von fetalen Skelett-Befunden (gekrümmte Scapula und Rippen) beobachtet. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung traten bei trächtigen Ratten, denen Bempedosäure während der gesamten Trächtigkeit und Laktation in einer Dosis von 5 mg/kg/Tag, 10 mg/kg/Tag, 20 mg/kg/ und 30 mg/kg/Tag verabreicht wurde, bei ≥ 20 mg/kg/Tag schädliche Auswirkungen auf das Muttertier auf sowie bei ≥ 10 mg/kg/Tag Reduzierungen der Anzahl der lebenden Jungtiere sowie des Überlebens ebendieser, des Wachstums sowie des Lernverhaltens und des Gedächtnisses der Jungtiere; dabei lag die Exposition der Muttertiere bei 10 mg/kg/Tag niedriger als die Exposition beim Menschen bei 180 mg ist.

Die Anwendung von Bempedosäure bei männlichen und weiblichen Ratten vor der Paarung und bis einschließlich zum 7. Gestationstag bei Weibchen führte bei ≥ 30 mg/kg/Tag zu Veränderungen des Sexualzyklus, einer verminderten Anzahl von Gelbkörpern sowie einer verminderten Anzahl von Implantationen, aber zu keinen Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder auf die Spermienparameter bei 60 mg/kg/Tag (4- bzw. 9-mal höher als die Exposition beim Menschen bei 180 mg).

Ezetimib

In Tierstudien zur chronischen Toxizität von Ezetimib wurden keine Zielorgane für toxische Wirkungen identifiziert. Bei Hunden war nach 4-wöchiger Behandlung mit Ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/Tag) die Cholesterinkonzentration in der Blasengalle um das 2,5- bis 3,5-Fache erhöht. In einer Studie an Hunden über ein Jahr wurde bei Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag jedoch keine erhöhte Inzidenz von Cholelithiasis oder anderen hepatobiliären Effekten beobachtet. Die Signifikanz dieser Daten für den Menschen ist nicht bekannt. Ein lithogenes Risiko bei der therapeutischen Anwendung von Ezetimib kann nicht ausgeschlossen werden.

In Koadministrationsstudien mit Ezetimib und Statinen wurden im Wesentlichen toxische Effekte beobachtet, die für die Behandlung mit Statinen typisch sind. Manche toxischen Effekte waren stärker ausgeprägt als bei Behandlung mit Statinen allein. Dies wird auf pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen bei Koadministrationsbehandlung zurückgeführt. Myopathien traten bei Ratten nur nach Exposition gegenüber Dosen auf, die um ein Mehrfaches über der humantherapeutischen Dosis lagen (ca. 20-facher AUC-Wert für Statine und 500- bis 2.000-facher AUC-Wert für die aktiven Metaboliten).

In einer Reihe von *In-vivo*- und *In-vitro*-Assays zeigte Ezetimib allein oder zusammen mit Statinen kein genotoxisches Potenzial. Langzeit-Kanzerogenitätsstudien mit Ezetimib verliefen negativ.

Ezetimib hatte weder einen Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten, noch erwies es sich bei Ratten oder Kaninchen als teratogen, auch beeinflusste es nicht die prä- oder postnatale Entwicklung. Ezetimib war bei trächtigen Ratten und Kaninchen unter multiplen Dosen von 1.000 mg/kg/Tag plazentagängig. Die gleichzeitige Gabe von Ezetimib und Statinen war bei Ratten nicht teratogen. Bei trächtigen Kaninchen wurde eine geringe Anzahl von Skelettmissbildungen (Blockwirbelbildung an Brust- und Schwanzwirbeln, verminderte Anzahl an Schwanzwirbeln) beobachtet. Die Koadministration von Ezetimib mit Lovastatin führte zu embryoletalen Effekten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.) (E 463)

Magnesiumstearat (E 470b)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Natriumdodecylsulfat (E 487)
Povidon (K30) (E 1201)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Talkum (E 553b)
Titandioxid (E 171)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
Glycerolmonocaprylocaprat (Ph. Eur.)
Natriumdodecylsulfat (E 487)
Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

27 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus Polyvinylchlorid (PVC)/PCTFE/Aluminium
Packungsgrößen von 10, 28, 30, 90, 98, oder 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstr. 35
80339 München
Deutschland
Tel.: +49 89 893119 0
E-Mail: info@fgk-rs.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1424

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Daichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstraße 1
85276 Pfaffenhofen
Deutschland

Piramal Healthcare UK Limited
Whalton Road
Northumberland
Morpeth
NE61 3YA
Vereinigtes Königreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorlegen.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nustendi 180 mg/10 mg Filmtabletten
Bempedosäure/Ezetimib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 180 mg Bempedosäure und 10 mg Ezetimib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
10 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
90 Filmtabletten
98 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstr. 35,
80339 München,
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1424/001 10 Filmtabletten
EU/1/20/1424/002 28 Filmtabletten
EU/1/20/1424/003 30 Filmtabletten
EU/1/20/1424/004 90 Filmtabletten
EU/1/20/1424/005 98 Filmtabletten
EU/1/20/1424/006 100 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Nustendi 180 mg/10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nustendi 180 mg/10 mg Filmtabletten
Bempedosäure/Ezetimib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

FGK Representative Service GmbH

3. VERFALLSDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Nustendi 180 mg/10 mg Filmtabletten Bempedosäure/Ezetimib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Nustendi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Nustendi beachten?
3. Wie ist Nustendi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Nustendi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Nustendi und wofür wird es angewendet?

Was Nustendi ist und wie es wirkt

Nustendi ist ein Arzneimittel, das die Spiegel des „schlechten“ Cholesterins (auch „LDL-Cholesterin“ genannt), einer Art von Fett, im Blut senkt.

Nustendi enthält zwei Wirkstoffe, die Ihr Cholesterin auf zwei Weisen senken:

- Bempedosäure vermindert die Produktion von Cholesterin in der Leber und erhöht die Entfernung von LDL-Cholesterin aus dem Blut;
- Ezetimib wirkt in Ihrem Darm, indem es die Menge des aus der Nahrung aufgenommenen Cholesterins reduziert.

Wofür Nustendi angewendet wird

Nustendi wird Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie gegeben; dabei handelt es sich um Erkrankungen, die einen hohen Cholesterinspiegel im Blut verursachen. Es wird zusätzlich zu einer cholesterinsenkenden Diät gegeben.

Nustendi wird gegeben:

- wenn Sie bereits ein Statin (wie z. B. Simvastatin, ein häufig angewendetes Arzneimittel zur Behandlung hoher Cholesterinspiegel) zusammen mit Ezetimib verwendet haben und dadurch Ihr LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt wird;

- wenn Sie bereits Ezetimib verwendet haben und dadurch Ihr LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt wird;
- um Bempedosäure und Ezetimib zu ersetzen, wenn Sie diese Arzneimittel bereits als getrennte Tabletten anwenden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Nustendi beachten?

Nustendi darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Bempedosäure, Ezetimib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie schwanger sind;
- wenn Sie stillen;
- wenn Sie täglich mehr als 40 mg Simvastatin (ein anderes Arzneimittel zur Senkung des Cholesterins) einnehmen;
- zusammen mit einem Statin, wenn Sie aktuell Leberprobleme haben.
- Nustendi enthält Ezetimib. Wenn Nustendi zusammen mit einem Statin gegeben wird, sollten Sie außerdem die Informationen zu Ezetimib in der Packungsbeilage des jeweiligen Statins lesen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Nustendi einnehmen:

- wenn Sie jemals Gicht hatten;
- wenn Sie schwere Nierenprobleme haben;
- wenn Sie mäßige oder schwere Leberprobleme haben. Nustendi wird in diesem Fall nicht empfohlen.

Ihr Arzt sollte einen Bluttest durchführen, bevor Sie mit der Einnahme von Nustendi zusammen mit einem Statin beginnen. Dadurch soll überprüft werden, wie gut Ihre Leber arbeitet.

Kinder und Jugendliche

Nustendi darf Kindern und Jugendlichen unter einem Alter von 18 Jahren nicht verabreicht werden. Die Anwendung von Nustendi wurde in dieser Altersgruppe nicht untersucht.

Einnahme von Nustendi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Informieren Sie insbesondere Ihren Arzt, wenn Sie (ein) Arzneimittel einnehmen, das/die einen oder mehrere der folgenden Wirkstoffe enthält/enthalten:

- Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin (zur Senkung des Cholesterins und unter der Bezeichnung „Statine“ bekannt).
Das Risiko einer Muskelerkrankung kann erhöht sein, wenn sowohl ein Statin als auch Nustendi eingenommen werden. Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich über alle ungeklärten Muskelschmerzen sowie jede ungeklärte Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche.
- Bosentan (wird zur Behandlung einer Erkrankung mit der Bezeichnung „pulmonale arterielle Hypertonie“ angewendet).
- Fimasartan (wird zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz angewendet).
- Asunaprevir, Glecaprevir, Grazoprevir, Voxilaprevir (wird zur Behandlung von Hepatitis C angewendet).
- Fenofibrat (wird ebenfalls zur Senkung des Cholesterins angewendet).
Es liegen keine Informationen zu der Wirkung einer Anwendung von Nustendi in Kombination mit cholesterinsenkenden Arzneimitteln mit der Bezeichnung „Fibrate“ vor.

- Ciclosporin (wird häufig bei Organtransplantationspatienten angewendet).
- Colestyramin (wird ebenfalls zur Senkung des Cholesterins angewendet), da es die Art und Weise beeinflusst, wie Ezetimib wirkt.
- Arzneimittel zur Vorbeugung von Blutgerinnseln, wie z. B. Warfarin sowie Acenocoumarol, Fluindion und Phenprocoumon.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind, beabsichtigen, schwanger zu werden oder vermuten, schwanger zu sein, da die Möglichkeit besteht, dass dieses Arzneimittel das ungeborene Kind schädigen kann. Wenn Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger werden, rufen Sie unverzüglich Ihren Arzt an und brechen Sie die Einnahme von Nustendi ab.

- **Schwangerschaft**
Vor Beginn der Behandlung sollten Sie bestätigen, dass Sie nicht schwanger sind und eine wirksame Verhütungsmethode gemäß den Anweisungen Ihres Arztes anwenden. Wenn Sie Verhütungspillen anwenden und an Durchfall oder Erbrechen leiden, der/das länger als 2 Tage anhält, müssen Sie nach Abklingen der Symptome 7 Tage lang eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Kondome, Diaphragma) anwenden.

Wenn Sie nach Beginn der Behandlung mit Nustendi entscheiden, dass Sie schwanger werden möchten, informieren Sie Ihren Arzt, da Ihre Behandlung geändert werden muss.

- **Stillzeit**
Sie dürfen Nustendi nicht einnehmen, wenn Sie stillen, da nicht bekannt ist, ob Nustendi in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nustendi hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Manchen Personen kann jedoch nach der Einnahme von Nustendi schwindelig werden. Vermeiden Sie das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen, wenn Sie glauben, dass Ihr Reaktionsvermögen eingeschränkt ist.

Nustendi enthält Lactose und Natrium

Bitte nehmen Sie Nustendi erst nach Rücksprache mit ihrem Arzt ein, wenn ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Nustendi einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette einmal täglich.

Wenn Sie Colestyramin einnehmen, nehmen Sie Nustendi entweder mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme von Colestyramin ein.

Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit Nahrung oder zwischen den Mahlzeiten.

Wenn Sie eine größere Menge von Nustendi eingenommen haben, als Sie sollten

Kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von Nustendi vergessen haben

Wenn Sie feststellen, dass:

- Sie eine Dosis spät am Tag vergessen haben, nehmen Sie die versäumte Dosis ein, und nehmen Sie die nächste Dosis zu Ihrer regulären Uhrzeit am nächsten Tag ein.
- Sie die Dosis des vorherigen Tages vergessen haben, nehmen Sie Ihre Tablette zur regulären Uhrzeit ein und nehmen Sie keine doppelte Menge ein, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Wenn Sie die Einnahme von Nustendi abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Nustendi nicht ohne Erlaubnis Ihres Arztes ab, da Ihr Cholesterin anderenfalls wieder ansteigen kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine oder mehrere der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten (die Häufigkeiten sind nicht bekannt):

- Muskelschmerzen oder -schwäche
- gelbliche Haut und Augen, Bauchschmerzen, dunkler Urin, angeschwollene Fußknöchel, verminderter Appetit und Müdigkeitsgefühl; diese könnten Anzeichen für Leberprobleme sein
- allergische Reaktionen einschließlich Ausschlag und Nesselsucht; roter erhabener Ausschlag, manchmal mit Zielscheibenförmigen Läsionen (Erythema multiforme)
- Gallensteine oder Entzündung der Gallenblase (was zu Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen führen kann), Entzündung der Bauchspeicheldrüse, häufig mit starken Bauchschmerzen
- verminderte Anzahl von Blutplättchen, was zu blauen Flecken/Blutungen führen kann (Thrombozytopenie)

Andere Nebenwirkungen können mit folgenden Häufigkeiten auftreten:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelte betreffen)

- verminderte Zahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- vermindertes Hämoglobin (ein Protein in roten Blutkörperchen, das Sauerstoff transportiert)
- erhöhte Konzentrationen von Harnsäure im Blut, Gicht
- verminderter Appetit
- Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
- Bluthochdruck
- Husten
- Verstopfung, Durchfall, Bauchschmerzen
- Übelkeit
- Mundtrockenheit
- Abdominale Blähungen und Gas, Entzündung der Magenschleimhaut (Gastritis)
- Ergebnisse in Bluttests, die auf Abnormalitäten der Leber hinweisen

- Muskelkrampf, Muskelschmerzen, Schmerzen in Schultern, Beinen oder Armen, Rückenschmerzen, Bluttest mit Hinweisen auf erhöhte Kreatinkinase (ein Labortest auf Muskelschäden), Muskelschwäche, Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- erhöhtes Kreatinin und erhöhte Blut-Harnstoff-Stickstoff-Werte (Labortest der Nierenfunktion)
- ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelte betreffen)

- Hitzewallung
- Schmerzen im oberen Teil des Magens, Sodbrennen, Verdauungsstörung
- Juckreiz
- Anschwellen von Beinen oder Händen
- Nackenschmerzen, Brustschmerzen, Schmerzen
- verringerte glomeruläre Filtrationsrate (eine Messgröße dafür, wie gut Ihre Nieren arbeiten)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- kribbelndes Gefühl
- Depression
- Kurzatmigkeit

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem*](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Nustendi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Blisterpackung und dem Karton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Nustendi enthält

- Die Wirkstoffe sind Bempedosäure und Ezetimib. Jede Filmtablette enthält 180 mg Bempedosäure und 10 mg Ezetimib.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Lactose-Monohydrat (siehe Ende von Abschnitt 2 unter „Nustendi enthält Lactose und Natrium“)
 - mikrokristalline Cellulose (E 460)

- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.) (siehe Ende von Abschnitt 2 unter „Nustendi enthält Lactose und Natrium“)
- Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.) (E 463)
- Magnesiumstearat (E 470b)
- Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
- Natriumdodecylsulfat (E 487) (siehe Ende von Abschnitt 2 unter „Nustendi enthält Lactose und Natrium“)
- Povidon (K30) (E 1201)
- Poly(vinylalkohol) (E 1203), Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132), Glycerolmonocaprylocaprat (Ph. Eur.), Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133)

Wie Nustendi aussieht und Inhalt der Packung

Die Filmtabletten sind blau und oval, mit der Prägung „818“ auf einer Seite und „ESP“ auf der anderen Seite. Tablettenmaße: 15 mm × 7 mm × 5 mm.

Nustendi ist in Blisterpackungen aus Kunststoff/Aluminium in Kartons mit je 10, 28, 30, 90, 98 oder 100 Filmtabletten erhältlich.

In Ihrem Land werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstr. 35
80339 München
Deutschland

Hersteller

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstraße 1
85276 Pfaffenhofen
Deutschland

Piramal Healthcare UK Limited
Whalton Road
Northumberland
Morpeth
NE61 3YA
Vereinigtes Königreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.