

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nustendi 180 mg/10 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 180 mg di acido bempedoico e 10 mg di ezetimibe.

### Eccipiente(i) con effetti noti

Ciascuna compressa rivestita con film da 180 mg/10 mg contiene 71,6 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, blu, ovale, di circa 15,00 × 7,00 × 5,00 mm, con “818” inciso su un lato ed “ESP” sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Nustendi è indicato negli adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiarità eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione a una statina nei pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi terapeutici di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (*low density lipoprotein-cholesterol*, LDL-C) con la dose massima tollerata di una statina oltre a ezetimibe (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4),
- in monoterapia in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso, e che non sono in grado di raggiungere gli obiettivi terapeutici di LDL-C solo con ezetimibe,
- nei pazienti già in trattamento con l'associazione di acido bempedoico ed ezetimibe sotto forma di compresse distinte con o senza statina.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose raccomandata di Nustendi è pari a una compressa rivestita con film da 180 mg/10 mg assunta una volta al giorno.

#### *Somministrazione concomitante con sequestranti degli acidi biliari*

La somministrazione di Nustendi deve avvenire almeno 2 ore prima o almeno 4 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari.

#### *Terapia concomitante con simvastatina*

Qualora Nustendi sia co-somministrato con simvastatina, la dose di simvastatina non deve essere superiore a 20 mg al giorno (o 40 mg al giorno per i pazienti affetti da ipercolesterolemia severa e ad alto rischio di complicanze cardiovascolari, che non hanno raggiunto gli obiettivi di trattamento a dosi più basse e quando si prevede che i benefici siano superiori ai rischi potenziali) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### *Popolazioni speciali*

##### Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

##### Pazienti con compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. I dati disponibili sono limitati nei pazienti con compromissione renale severa [definita come velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>]; inoltre, i pazienti con malattia renale allo stadio terminale in dialisi non sono stati studiati con l'acido bempedoico. In questi pazienti può essere opportuno un monitoraggio addizionale delle reazioni avverse quando viene somministrato Nustendi (vedere paragrafo 4.4).

##### Pazienti con compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A). Il trattamento con Nustendi non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) o severa (Child-Pugh C) a causa degli effetti non noti della maggiore esposizione a ezetimibe (vedere paragrafo 4.4).

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Nustendi nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Ogni compressa rivestita con film deve essere assunta per via orale con o senza cibo e deve essere deglutita intera.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Uso concomitante con simvastatina > 40 mg al giorno (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).
- La somministrazione concomitante di Nustendi con una statina è controindicata nei pazienti con malattia epatica in fase attiva o innalzamenti persistenti inspiegabili delle transaminasi sieriche.
- Qualora Nustendi sia co-somministrato con una statina, si prega di fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) per quella particolare terapia a base di statine.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Potenziale rischio di miopatia con uso concomitante di statine

L'acido bempedoico aumenta le concentrazioni plasmatiche delle statine (vedere paragrafo 4.5). Occasionalmente le statine causano miopatia. In rari casi, la miopatia può assumere la forma di rhabdomiolisi associata o meno a insufficienza renale acuta secondaria alla mioglobinuria, che può portare alla morte. Nell'esperienza post-commercializzazione con ezetimibe, sono stati segnalati casi molto rari di miopatia e rhabdomiolisi. Nella maggior parte dei casi, i pazienti che hanno manifestato rhabdomiolisi stavano assumendo una statina in concomitanza con ezetimibe.

I pazienti che ricevono Nustendi come terapia aggiuntiva a una statina devono essere monitorati al fine di rilevare eventuali reazioni avverse associate all'uso di alte dosi di statine. Tutti i pazienti che ricevono Nustendi oltre a una statina devono essere informati del potenziale aumento del rischio di miopatia e della necessità di segnalare prontamente qualsiasi inspiegabile dolore muscolare, dolorabilità o debolezza. Se tali sintomi si verificano mentre il paziente sta ricevendo un trattamento con Nustendi e una statina, deve essere presa in considerazione una dose massima inferiore della stessa statina o una statina alternativa, oppure deve essere considerata la sospensione di Nustendi e l'inizio di una terapia alternativa per abbassare i lipidi, il tutto sotto stretto monitoraggio dei livelli dei lipidi e delle reazioni avverse. Se la miopatia è confermata da un livello di creatinofosfochinasi (CPK)  $> 10 \times$  limite superiore della norma (ULN), è necessario interrompere immediatamente Nustendi e qualsiasi statina che il paziente stia assumendo in concomitanza.

Raramente è stata segnalata miosite con un livello di CPK  $> 10 \times$  ULN con acido bempedoico e una terapia di base con simvastatina 40 mg. Con Nustendi non devono essere usate dosi di simvastatina  $> 40$  mg (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

### Aumento dell'acido urico sierico

L'acido bempedoico può aumentare il livello di acido urico sierico a causa dell'inibizione dell'OAT2 tubulare renale e può causare o aggravare l'iperuricemia e accelerare la gotta in pazienti con un'anamnesi di gotta o predisposti alla stessa (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento con Nustendi deve essere interrotto in caso di comparsa di iperuricemia accompagnata da sintomi di gotta.

### Enzimi epatici elevati

Negli studi clinici sono stati riportati innalzamenti di  $> 3 \times$  ULN degli enzimi epatici alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST) con la somministrazione di acido bempedoico. Questi innalzamenti sono stati asintomatici e non associati a innalzamenti  $\geq 2 \times$  ULN della bilirubina o a colestasi e sono tornati al basale con il proseguimento del trattamento o in seguito alla sospensione della terapia. Negli studi clinici controllati di co-somministrazione in pazienti che assumevano ezetimibe con una statina, sono stati osservati innalzamenti consecutivi delle transaminasi ( $\geq 3 \times$  ULN). All'inizio della terapia è necessario eseguire test di funzionalità epatica. Nel caso persista un aumento delle transaminasi  $> 3 \times$  ULN, il trattamento con Nustendi deve essere sospeso (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

### Compromissione renale

L'esperienza con l'acido bempedoico è limitata nei pazienti affetti da compromissione renale severa (definita come eGFR  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>); inoltre, i pazienti con malattia renale allo stadio terminale in dialisi non sono stati studiati con l'acido bempedoico (vedere paragrafo 5.2). In questi pazienti può essere opportuno un monitoraggio addizionale delle reazioni avverse quando viene somministrato Nustendi.

### Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (Child-Pugh B e C) Nustendi non è raccomandato a causa degli effetti sconosciuti dell'aumentata esposizione a ezetimibe (vedere paragrafo 5.2).

### Fibrati

La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe somministrato insieme ai fibrati non sono state stabilite. Se si sospetta colelitiasi in un paziente cui si somministrano Nustendi e fenofibrato, sono indicate indagini sulla cistifellea e occorre sospendere la terapia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

## Ciclosporina

Quando si inizia il trattamento con Nustendi è necessario prestare particolare attenzione alla determinazione della ciclosporina. È necessario monitorare le concentrazioni di ciclosporina nei pazienti che assumono Nustendi e ciclosporina (vedere paragrafo 4.5).

## Anticoagulanti

Se Nustendi viene aggiunto a warfarin, ad altri anticoagulanti cumarinici o a fluindione, il rapporto internazionale normalizzato (INR) deve essere adeguatamente monitorato (vedere paragrafo 4.5).

## Contracezione

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento. Alle pazienti che intendono iniziare una gravidanza deve essere consigliato di interrompere l'assunzione di Nustendi prima di interrompere le misure contraccettive.

## Eccipienti

Nustendi contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film da 180 mg/10 mg (dose giornaliera), cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati condotti studi specifici di interazione farmacocinetica con Nustendi. Le interazioni farmacologiche identificate in studi con l'acido bempedoico o ezetimibe determinano le interazioni che possono verificarsi con Nustendi.

### Effetti di altri medicinali sui singoli componenti di Nustendi

#### *Fibrati*

La somministrazione concomitante di fenofibrato o gemfibrozil ha aumentato leggermente le concentrazioni totali di ezetimibe (rispettivamente circa 1,5 e 1,7 volte). Fenofibrato può aumentare l'escrezione di colesterolo nella bile, determinando coledoliti. In uno studio pre-clinico su cani, ezetimibe ha aumentato il colesterolo nella bile della cistifellea (vedere paragrafo 5.3). Non si può escludere un rischio litogeno associato all'uso terapeutico di Nustendi.

Se si sospetta coledoliti in un paziente cui si somministrano Nustendi e fenofibrato, sono indicati studi sulla cistifellea e deve essere presa in considerazione una terapia ipolipemizzante alternativa (vedere paragrafo 4.4).

#### *Ciclosporina*

In uno studio su otto pazienti sottoposti precedentemente a trapianto renale con clearance della creatinina > 50 mL/min e una dose stabile di ciclosporina, una singola dose da 10 mg di ezetimibe ha portato a un aumento di 3,4 volte (intervallo 2,3-7,9 volte) dell'area media sotto la curva (AUC) per ezetimibe totale rispetto a una popolazione di controllo sana, trattata con ezetimibe in monoterapia, di un altro studio (n = 17). In un altro studio, un paziente con trapianto renale con compromissione renale severa che riceveva ciclosporina e diversi altri medicinali ha mostrato un'esposizione 12 volte maggiore a ezetimibe totale rispetto ai pazienti di controllo concomitanti che ricevevano ezetimibe in monoterapia. In uno studio crossover a due periodi su dodici soggetti sani, la somministrazione giornaliera di 20 mg di ezetimibe per 8 giorni con una singola dose di ciclosporina da 100 mg al giorno 7 ha determinato un aumento medio del 15% nell'AUC della ciclosporina (intervallo dal 10%

di diminuzione al 51% di aumento) rispetto a una singola dose di ciclosporina da 100 mg in monoterapia. Non è stato condotto uno studio controllato in riferimento all'effetto di ezetimibe co-somministrato sull'esposizione alla ciclosporina nei pazienti con trapianto renale. Quando si inizia il trattamento con Nustendi è necessario prestare particolare attenzione alla determinazione della ciclosporina. È necessario monitorare le concentrazioni di ciclosporina nei pazienti che assumono Nustendi e ciclosporina (vedere paragrafo 4.4).

#### *Colestiramina*

La somministrazione concomitante di colestiramina ha diminuito l'AUC media di ezetimibe totale (ezetimibe più ezetimibe-glucuronide) di circa il 55%. La riduzione incrementale di LDL-C dovuta all'aggiunta di Nustendi alla colestiramina può essere rallentata da questa interazione (vedere paragrafo 4.2).

#### *Interazioni farmacologiche mediate dai trasportatori*

Gli studi *in vitro* di interazione farmacologica indicano che l'acido bempedoico, così come il suo metabolita attivo e la sua forma glucuronata, non sono substrati dei trasportatori di farmaci comunemente caratterizzati, ad eccezione dell'acido bempedoico glucuronide, che è un substrato per OAT3.

#### *Probenecid*

Probenecid, un inibitore della glucuronoconiugazione, è stato studiato per valutare il potenziale effetto di questi inibitori sulla farmacocinetica dell'acido bempedoico. La somministrazione di acido bempedoico 180 mg con probenecid allo stato stazionario ha portato a un aumento di 1,7 volte dell'AUC dell'acido bempedoico e a un aumento di 1,9 volte dell'AUC del metabolita attivo dell'acido bempedoico (ESP15228). Questi innalzamenti non sono clinicamente significativi e non hanno alcun impatto sulle raccomandazioni di dosaggio.

#### Effetti dei singoli componenti di Nustendi su altri medicinali

##### *Statine*

Le interazioni farmacocinetiche tra acido bempedoico 180 mg e simvastatina 40 mg, atorvastatina 80 mg, pravastatina 80 mg e rosuvastatina 40 mg sono state valutate in studi clinici. La somministrazione di una singola dose di simvastatina 40 mg con acido bempedoico 180 mg allo stato stazionario ha portato a un aumento di 2 volte dell'esposizione all'acido simvastatinico. Innalzamenti da 1,4 a 1,5 volte dell'AUC di atorvastatina, pravastatina e rosuvastatina (sommistrate in dosi singole) e/o dei loro metaboliti principali sono stati osservati se somistrate in concomitanza con acido bempedoico 180 mg. Sono stati osservati innalzamenti superiori quando queste statine sono state somistrate in concomitanza con una dose di acido bempedoico superiore a quella terapeutica da 240 mg (vedere paragrafo 4.4).

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando ezetimibe è stato somministrato in concomitanza con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

##### *Interazioni farmacologiche mediate dai trasportatori*

L'acido bempedoico e il suo glucuronide inibiscono debolmente OATP1B1 e OATP1B3 a concentrazioni clinicamente rilevanti. La somministrazione concomitante di Nustendi con medicinali che sono substrati per OATP1B1 o OATP1B3 [ovvero bosentan, fimasartan, asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir e statine come atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina e simvastatina (vedere paragrafo 4.4)] può provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali.

L'acido bempedoico inibisce OAT2 *in vitro*, il che potrebbe essere il meccanismo responsabile degli innalzamenti minori di creatinina sierica e acido urico (vedere paragrafo 4.8). L'inibizione di OAT2 da parte dell'acido bempedoico può anche potenzialmente aumentare le concentrazioni plasmatiche dei

medicinali che sono substrati per OAT2. L'acido bempedoico, inoltre, può inibire debolmente OAT3 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

#### *Anticoagulanti*

In uno studio condotto su dodici maschi adulti sani, la somministrazione concomitante di ezetimibe (10 mg una volta al giorno) non ha avuto alcun effetto significativo sulla biodisponibilità di warfarin e sul tempo di protrombina. Tuttavia, ci sono state segnalazioni post-commercializzazione di aumento dell'INR in pazienti trattati con ezetimibe aggiunto a warfarin o fluindione.

Se Nustendi viene aggiunto a warfarin, ad altri anticoagulanti cumarinici o a fluindione, l'INR deve essere adeguatamente monitorato (vedere paragrafo 4.4).

#### *Altre interazioni studiate*

L'acido bempedoico non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica dei contraccettivi orali noretindrone/etinilestradiolo. Negli studi clinici di interazione, ezetimibe non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica dei contraccettivi orali etinilestradiolo e levonorgestrel. L'acido bempedoico non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica o sulla farmacodinamica della metformina.

Negli studi clinici di interazione, ezetimibe non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di dapsone, destrometorfano, digossina, glipizide, tolbutamide o midazolam durante una somministrazione concomitante.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Nustendi è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Non vi sono, o vi è un numero limitato di dati sull'uso di Nustendi in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali con l'acido bempedoico hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Poiché l'acido bempedoico riduce la sintesi del colesterolo ed eventualmente la sintesi di altri derivati del colesterolo necessari per il normale sviluppo fetale, Nustendi può causare danni al feto se somministrato a donne in gravidanza. Nustendi deve essere sospeso prima del concepimento o non appena viene riconosciuta la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

### Allattamento

Non è noto se l'acido bempedoico o i suoi metaboliti o ezetimibe/metaboliti siano escreti nel latte materno. A causa del potenziale rischio di gravi reazioni avverse, le donne che assumono Nustendi non devono allattare. Nustendi è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

### Fertilità

Non sono disponibili dati riguardo agli effetti di Nustendi sulla fertilità umana. Sulla base di studi sugli animali, non si prevede alcun effetto sulla riproduzione o sulla fertilità con Nustendi (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nustendi altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari, occorre tener conto del fatto che sono stati segnalati capogiri con acido bempedoico ed ezetimibe (vedere paragrafo 4.8).

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono iperuricemia (4,7%) e stipsi (4,7%).

In studi clinici congiunti con acido bempedoico controllati con placebo, un numero maggiore di pazienti trattati con acido bempedoico rispetto a quelli trattati con placebo ha sospeso il trattamento a causa di spasmi muscolari (0,7% vs 0,3%), diarrea (0,5% vs < 0,1%), dolore agli arti (0,4% vs 0) e nausea (0,3% vs 0,2%), sebbene le differenze tra l'acido bempedoico e il placebo non siano risultate significative.

##### Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 1 sono riportate le reazioni avverse segnalate con Nustendi secondo la classificazione per sistemi, organi e frequenza. Sono state riportate anche ulteriori reazioni avverse segnalate con acido bempedoico o ezetimibe per fornire un profilo delle reazioni avverse più completo per Nustendi.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1. Reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi (SOC)</b>	<b>Reazioni avverse</b>	<b>Categorie di frequenza</b>
<b>Reazioni avverse con Nustendi</b>		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia Emoglobina ridotta	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperuricemia <sup>a</sup>	Comune
	Appetito ridotto	Comune
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Cefalea	Comune
Patologie vascolari	Iperensione	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Comune
Patologie gastrointestinali	Stipsi Diarrea Dolore addominale Nausea Bocca secca Flatulenza Gastrite	Comune
Patologie epatobiliari	Test della funzionalità epatica aumentato <sup>b</sup>	Comune



<b>Classificazione per sistemi e organi (SOC)</b>	<b>Reazioni avverse</b>	<b>Categorie di frequenza</b>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mal di schiena Spasmi muscolari Mialgia Dolore agli arti Artralgia	Comune
Patologie renali e urinarie	Creatinina ematica aumentata	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza Astenia	Comune
<b>Ulteriori reazioni avverse con acido bempedoico</b>		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Gotta	Comune
Patologie epatobiliari	Aspartato aminotransferasi aumentata	Comune
	Alanina aminotransferasi aumentata	Non comune
Patologie renali e urinarie	Urea ematica aumentata Velocità di filtrazione glomerulare ridotta	Non comune
<b>Ulteriori reazioni avverse con ezetimibe</b>		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità, compresi eruzione cutanea, orticaria, anafilassi e angioedema	Non nota
Disturbi psichiatrici	Depressione	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Parestesia <sup>c</sup>	Non nota
Patologie vascolari	Vampata di calore	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non nota
Patologie gastrointestinali	Dispepsia Malattia da reflusso gastroesofageo	Non comune
	Pancreatite	Non nota
Patologie epatobiliari	Aspartato aminotransferasi aumentata Alanina aminotransferasi aumentata Gamma-glutamilttransferasi aumentata	Non comune
	Epatite Colelitiasi Colecistite	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito <sup>c</sup>	Non comune
	Eritema multiforme	Non nota

<b>Classificazione per sistemi e organi (SOC)</b>	<b>Reazioni avverse</b>	<b>Categorie di frequenza</b>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	CPK ematica aumentata	Comune
	Dolore al collo Debolezza muscolare <sup>c</sup>	Non comune
	Miopia/rabdomiolisi	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore toracico Dolore Edema periferico <sup>c</sup>	Non comune

a. Iperuricemia comprende iperuricemia e acido urico aumentato

b. Test della funzionalità epatica aumentato comprende test della funzionalità epatica aumentato e test della funzionalità epatica anormale

c. Reazioni avverse con ezetimibe somministrato in concomitanza con una statina

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Aumento dell'acido urico sierico*

Nustendi aumenta l'acido urico sierico probabilmente a causa dell'inibizione di OAT2 tubulare renale da parte dell'acido bempedoico (vedere paragrafo 4.5). È stato osservato con Nustendi un aumento medio di 0,6 mg/dL (35,7 micromoli/L) di acido urico rispetto al basale alla settimana 12. Gli innalzamenti di acido urico sierico si sono verificati di solito entro le prime 4 settimane di trattamento e i valori sono tornati al basale a seguito della sospensione del trattamento. Non ci sono state segnalazioni di gotta con Nustendi. Negli studi clinici congiunti controllati con placebo sull'acido bempedoico, la gotta è stata segnalata nell'1,4% dei pazienti trattati con acido bempedoico e nello 0,4% dei pazienti trattati con placebo. In entrambi i gruppi di trattamento, i pazienti che hanno segnalato la gotta avevano più probabilità di presentare un'anamnesi di gotta e/o avevano livelli al basale di acido urico superiori all'ULN (vedere paragrafo 4.4).

##### *Effetti sulla creatinina sierica e sull'azoto ureico ematico (BUN)*

Nustendi aumenta la creatinina sierica e il BUN. È stato osservato con Nustendi un aumento medio di 0,02 mg/dL (1,8 micromoli/L) della creatinina sierica e un aumento medio di 2,7 mg/dL (1,0 mmol/L) del BUN rispetto al basale alla settimana 12. Gli innalzamenti di creatinina sierica e di BUN si sono verificati di solito entro le prime 4 settimane di trattamento, i valori sono rimasti stabili e sono tornati al basale a seguito della sospensione della terapia.

Gli innalzamenti di creatinina sierica osservati possono essere associati all'inibizione da parte dell'acido bempedoico della secrezione tubulare renale dipendente da OAT2 della creatinina (vedere paragrafo 4.5), che rappresenta un'interazione farmaco-endogena del substrato, e non sembra indicare un peggioramento della funzione renale. Occorre prendere in considerazione questo effetto quando si interpretano le alterazioni nella clearance della creatinina stimata nei pazienti in terapia con Nustendi, in particolare nel caso di pazienti con patologie o che assumono medicinali che ne richiedono il monitoraggio.

##### *Innalzamenti degli enzimi epatici*

Sono stati segnalati innalzamenti delle transaminasi epatiche (AST e/o ALT) di  $\geq 3 \times \text{ULN}$  nel 2,4% dei pazienti trattati con Nustendi rispetto a nessun paziente con placebo. In quattro studi clinici controllati sull'acido bempedoico, l'incidenza degli innalzamenti ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) nei livelli delle transaminasi epatiche (AST e/o ALT) è stata dello 0,7% per i pazienti trattati con acido bempedoico e dello 0,3% per il placebo. Negli studi clinici congiunti controllati di ezetimibe iniziato in concomitanza con una statina, l'incidenza di innalzamenti consecutivi ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) nei livelli delle transaminasi epatiche è stata dell'1,3% per i pazienti trattati con ezetimibe somministrato con statine e dello 0,4% per i pazienti trattati con le statine in monoterapia. Gli innalzamenti delle transaminasi con acido bempedoico o ezetimibe non sono stati associati ad altre prove di disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.4).

### *Emoglobina ridotta*

Negli studi clinici congiunti controllati con placebo sull'acido bempedoico è stata osservata una diminuzione dell'emoglobina dal basale di  $\geq 20$  g/L e  $<$  limite inferiore della norma (LLN) nel 4,6% dei pazienti del gruppo trattato con acido bempedoico rispetto all'1,9% dei pazienti che assumevano placebo. Sono state segnalate diminuzioni dell'emoglobina superiori a 50 g/L e  $<$  LLN a tassi analoghi nei gruppi trattati con acido bempedoico e in quelli che assumevano placebo (rispettivamente 0,2% vs 0,2%). Le diminuzioni dell'emoglobina si sono verificate di solito entro le prime 4 settimane di trattamento e i valori sono tornati al basale a seguito della sospensione del trattamento. Tra i pazienti che presentavano valori di emoglobina normali al basale, l'1,4% nel gruppo trattato con acido bempedoico e lo 0,4% nel gruppo trattato con placebo hanno presentato valori di emoglobina inferiori a LLN durante il trattamento. È stata segnalata anemia nel 2,5% dei pazienti trattati con acido bempedoico e nell'1,6% dei pazienti trattati con placebo.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato in modo sintomatico e, se necessario, devono essere istituite misure di supporto.

### *Acido bempedoico*

Sono state somministrate dosi fino a 240 mg/giorno (1,3 volte la dose raccomandata approvata) negli studi clinici senza alcuna evidenza di tossicità dose-limitante. Negli studi sugli animali non sono stati osservati eventi avversi con esposizioni fino a 14 volte superiori a quelle dei pazienti trattati con acido bempedoico 180 mg una volta al giorno.

### *Ezetimibe*

Negli studi clinici, la somministrazione di ezetimibe 50 mg/giorno a 15 soggetti sani per un massimo di 14 giorni o 40 mg/giorno a 18 pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria per un massimo di 56 giorni non ha comportato un aumento del tasso di eventi avversi. Negli animali non è stata osservata alcuna tossicità dopo singole dosi orali da 5.000 mg/kg di ezetimibe in ratti e topi e 3.000 mg/kg nei cani.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: sostanze modificatrici dei lipidi in associazione con altri farmaci, codice ATC: C10BA10

### Meccanismo d'azione

Nustendi contiene acido bempedoico ed ezetimibe, due composti che abbassano l'LDL-C con meccanismi d'azione complementari: inibizione della sintesi del colesterolo nel fegato e dell'assorbimento del colesterolo nell'intestino.

### *Acido bempedoico*

L'acido bempedoico è un inibitore dell'adenosintrifosfato citrato liasi (ACL) che abbassa l'LDL-C mediante l'inibizione della sintesi del colesterolo nel fegato. L'ACL è un enzima a monte della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasi nel percorso di biosintesi del colesterolo. L'acido bempedoico necessita dell'attivazione del coenzima A (CoA) da parte dell'acil-CoA sintetasi 1 a catena molto lunga (ACSVL1) in ETC-1002-CoA. L'ACSVL1 si esprime principalmente

nel fegato e non nel muscolo scheletrico. L'inibizione dell'ACL da parte di ETC-1002-CoA si traduce in una riduzione della sintesi del colesterolo nel fegato e abbassa l'LDL-C nel sangue attraverso una sovraregolazione dei recettori delle lipoproteine a bassa densità. Inoltre, l'inibizione dell'ACL da parte di ETC-1002-CoA si traduce in una concomitante soppressione della biosintesi degli acidi grassi epatici.

#### *Ezetimibe*

Ezetimibe riduce il colesterolo nel sangue inibendone l'assorbimento da parte dell'intestino tenue. È stato dimostrato che il bersaglio molecolare di ezetimibe è il trasportatore di steroli, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), coinvolto nell'assorbimento intestinale di colesterolo e fitosteroli. Ezetimibe si localizza sull'orletto a spazzola dell'intestino tenue e inibisce l'assorbimento del colesterolo, determinando una diminuzione dell'apporto di colesterolo intestinale al fegato.

#### Effetti farmacodinamici

La somministrazione di acido bempedoico ed ezetimibe, in monoterapia e in combinazione con altri medicinali ipolipemizzanti, diminuisce l'LDL-C, il colesterolo lipoproteico non ad alta densità (non-HDL-C), l'apolipoproteina B (apo B) e il colesterolo totale (TC) nei pazienti con ipercolesterolemia o dislipidemia mista.

Considerato che i pazienti affetti da diabete sono esposti a un rischio maggiore di malattie cardiovascolari aterosclerotiche, gli studi clinici sull'acido bempedoico hanno incluso pazienti con diabete mellito. Nel sottogruppo dei pazienti affetti da diabete, sono stati osservati livelli inferiori di emoglobina glicata (HbA1c) rispetto al placebo (in media lo 0,2%). Nei pazienti senza diabete, non è stata osservata alcuna differenza di HbA1c tra l'acido bempedoico e il placebo e non vi sono state differenze nei tassi di ipoglicemia.

#### *Elettrofisiologia del cuore*

È stata condotta una sperimentazione sul QT in riferimento all'acido bempedoico. Alla dose di 240 mg (1,3 volte la dose raccomandata approvata), l'acido bempedoico non prolunga l'intervallo QT in misura clinicamente rilevante.

L'effetto di ezetimibe o del regime combinato di Nustendi sull'intervallo QT non è stato valutato.

#### Efficacia e sicurezza clinica

È stato dimostrato che ezetimibe 10 mg riduce la frequenza di eventi cardiovascolari. Non è stato determinato l'effetto dell'acido bempedoico sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolari.

L'efficacia di Nustendi è stata valutata in un'analisi di sensibilità condotta su 301 pazienti che hanno ricevuto il trattamento nello studio 1002-053. Questa analisi ha escluso tutti i dati provenienti da 3 centri (81 pazienti) a causa della non compliance sistematica dei pazienti a tutti e quattro i trattamenti. Si è trattato di uno studio a 4 bracci, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, di 12 settimane, condotto su pazienti con alto rischio cardiovascolare e iperlipidemia. I pazienti sono stati randomizzati 2:2:2:1 a ricevere Nustendi per via orale alla dose di 180 mg/10 mg al giorno (n = 86), acido bempedoico 180 mg al giorno (n = 88), ezetimibe 10 mg al giorno (n = 86), o placebo una volta al giorno (n = 41) come trattamento aggiuntivo a una terapia a base di statine alla dose massima tollerata. La terapia con statine alla dose massima tollerata poteva includere regimi diversi dal dosaggio giornaliero o privi di statine. I pazienti sono stati stratificati a seconda del rischio cardiovascolare e dell'intensità della statina al basale. I pazienti che assumevano simvastatina 40 mg al giorno o più sono stati esclusi dallo studio.

Le caratteristiche demografiche e le caratteristiche patologiche al basale erano bilanciate tra i bracci di trattamento. Nel complesso, l'età media al basale era di 64 anni (intervallo: da 30 a 87 anni), il 50% aveva un'età  $\geq 65$  anni, il 50% era di sesso femminile, l'81% era bianco, il 17% nero, l'1% asiatico e l'1% altro. Al momento della randomizzazione, il 61% dei pazienti trattati con Nustendi, il 69% dei pazienti con acido bempedoico, il 63% dei pazienti con ezetimibe e il 66% dei pazienti che

assumevano placebo stavano assumendo statine; il 36% dei pazienti trattati con Nustendi, il 35% dei pazienti con acido bempedoico, il 29% dei pazienti con ezetimibe e il 41% dei pazienti con placebo stavano assumendo statine ad alta intensità. L'LDL-C medio al basale era di 149,7 mg/dL (3,9 mmol/L). La maggior parte dei pazienti (94%) ha completato lo studio.

Nustendi ha ridotto significativamente l'LDL-C dal basale alla settimana 12 rispetto al placebo (-38,0%; IC al 95%: -46,5%, -29,6%;  $p < 0,001$ ). Gli effetti massimi di abbassamento dell'LDL-C sono stati osservati già alla settimana 4 e l'efficacia è stata mantenuta per tutta la durata della sperimentazione. Nustendi ha anche ridotto significativamente non-HDL-C, apo B e TC (vedere tabella 2).

**Tabella 2. Effetti terapeutici di Nustendi sui parametri lipidici in pazienti con alto rischio cardiovascolare e iperlipidemia durante regimi con statine di base (variazione % media dal basale alla settimana 12)**

	<b>Nustendi 180 mg/10 mg n = 86</b>	<b>Acido bempedoico 180 mg n = 88</b>	<b>Ezetimibe 10 mg n = 86</b>	<b>Placebo n = 41</b>
LDL-C, n	86	88	86	41
Media 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
Media 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
Media LS (SE)	-24,6 (2,4)	-11,8 (2,2)	-15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
TC, n	86	88	86	41
Media LS (SE)	-26,4 (1,9)	-12,1 (1,8)	-16,0 (1,6)	0,7 (2,5)

apo B = apolipoproteina B; HDL-C = colesterolo lipoproteico ad alta densità; LDL C = colesterolo lipoproteico a bassa densità; LS = minimi quadrati; TC = colesterolo totale.

Statina di base: atorvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina.

#### *Somministrazione di acido bempedoico durante la terapia di base con ezetimibe*

Lo studio 1002-048 era uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 12 settimane, che ha valutato l'efficacia dell'acido bempedoico rispetto al placebo nell'abbassamento dell'LDL-C quando aggiunto a ezetimibe in pazienti con LDL-C elevato che presentavano una storia di intolleranza alle statine e non erano in grado di tollerare più della minima dose iniziale approvata di una statina. La sperimentazione ha incluso 269 pazienti randomizzati 2:1 a ricevere acido bempedoico (n = 181) o placebo (n = 88) come trattamento aggiuntivo a ezetimibe 10 mg al giorno per 12 settimane.

Nel complesso, l'età media al basale era di 64 anni (intervallo: da 30 a 86 anni), il 55% aveva un'età  $\geq 65$  anni, il 61% era di sesso femminile, l'89% era bianco, l'8% nero, il 2% asiatico e l'1% altro. L'LDL-C medio al basale era di 127,6 mg/dL (3,3 mmol/L). Al momento della randomizzazione, al 33% dei pazienti trattati con acido bempedoico contro il 28% che assumevano placebo veniva somministrata una terapia con statine a dosi inferiori o uguali alle minime dosi approvate. La somministrazione di acido bempedoico ai pazienti sottoposti a terapia di base con ezetimibe ha ridotto significativamente l'LDL-C dal basale alla settimana 12 rispetto a placebo e a ezetimibe ( $p < 0,001$ ). La somministrazione di acido bempedoico insieme alla terapia di base con ezetimibe ha ridotto in modo significativo anche non-HDL-C, apo B e TC (vedere tabella 3).

**Tabella 3. Effetti terapeutici dell'acido bempedoico rispetto al placebo in pazienti intolleranti alle statine durante la terapia di base con ezetimibe (variazione percentuale media dal basale alla settimana 12)**

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

apo B = apolipoproteina B; HDL-C = colesterolo lipoproteico ad alta densità; LDL-C = colesterolo lipoproteico a bassa densità; LS = minimi quadrati; TC = colesterolo totale.

Statina di base: atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, lovastatina

a. La variazione percentuale rispetto al basale è stata analizzata utilizzando l'analisi di covarianza (ANCOVA), con gli strati di trattamento e di randomizzazione come fattori e il parametro lipidico al basale come covariata.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Nustendi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del colesterolo elevato (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

#### *Nustendi*

La biodisponibilità delle compresse di Nustendi era simile a quella delle singole compresse somministrate in concomitanza. I valori di  $C_{max}$  per l'acido bempedoico e il suo metabolita attivo (ESP15228) sono risultati simili tra le formulazioni, ma i valori di  $C_{max}$  per ezetimibe e ezetimibe-glucuronide sono risultati rispettivamente circa il 13% e il 22% inferiori per Nustendi rispetto alle singole compresse somministrate in concomitanza. Data una simile estensione complessiva dell'esposizione a ezetimibe e ezetimibe-glucuronide (misurata mediante l'AUC), è improbabile che una  $C_{max}$  inferiore del 22% sia clinicamente significativa.

Non è stata osservata alcuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa quando ezetimibe è stato somministrato in concomitanza con acido bempedoico. L'AUC e la  $C_{max}$  di ezetimibe totale (ezetimibe e la sua forma glucuronata) e di ezetimibe-glucuronide sono aumentati di circa 1,6 e 1,8 volte, rispettivamente, quando è stata assunta una singola dose di ezetimibe con acido bempedoico allo stato stazionario. Questo aumento è dovuto probabilmente all'inibizione di OATP1B1 da parte dell'acido bempedoico, che si traduce in una diminuzione della captazione epatica e, di conseguenza, in una diminuzione dell'eliminazione di ezetimibe-glucuronide. Gli aumenti dell'AUC e della  $C_{max}$  per ezetimibe sono stati inferiori al 20%.

#### *Acido bempedoico*

I dati farmacocinetici indicano che l'acido bempedoico viene assorbito con un tempo mediano alla concentrazione massima di 3,5 ore se somministrato sotto forma di compresse di Nustendi da 180 mg. I parametri farmacocinetici dell'acido bempedoico vengono presentati sotto forma di media [deviazione standard (DS)], se non diversamente specificato. L'acido bempedoico può essere

considerato un profarmaco che viene attivato a livello intracellulare da ACSVL1 in ETC-1002-CoA. La  $C_{max}$  e l'AUC allo stato stazionario in seguito alla somministrazione di dosi multiple in pazienti affetti da ipercolesterolemia sono risultate rispettivamente di 24,8 (6,9) microgrammi/mL e 348 (120) microgrammi·h/mL. La farmacocinetica dell'acido bempedoico allo stato stazionario è stata generalmente lineare in un intervallo compreso tra 120 mg e 220 mg. In seguito a somministrazione ripetuta alla dose raccomandata non si sono manifestate variazioni dipendenti dal tempo nella farmacocinetica dell'acido bempedoico e il relativo stato stazionario è stato raggiunto dopo 7 giorni. Il rapporto medio di accumulo dell'acido bempedoico è stato di circa 2,3 volte.

#### *Ezetimibe*

Successivamente alla somministrazione orale, ezetimibe viene rapidamente assorbito e ampiamente coniugato in un glucuronide fenolico farmacologicamente attivo (ezetimibe-glucuronide). La  $C_{max}$  media si presenta entro 1-2 ore per ezetimibe-glucuronide e 4-12 ore per ezetimibe. Non è possibile determinare la biodisponibilità assoluta di ezetimibe in quanto il composto è di fatto insolubile in mezzi acquosi idonei alle preparazioni iniettabili. Ezetimibe è sottoposto a un complesso circolo enteroepatico ed è possibile osservare picchi multipli di ezetimibe.

#### *Effetti del cibo*

A seguito della somministrazione di Nustendi accompagnata da una colazione ad alto contenuto di grassi e calorie in soggetti sani, le AUC per l'acido bempedoico e per l'ezetimibe sono risultate paragonabili alla condizione a digiuno. Rispetto alla condizione a digiuno, quella a stomaco pieno ha determinato riduzioni rispettivamente del 30% e del 12% della  $C_{max}$  dell'acido bempedoico e dell'ezetimibe. In confronto alla condizione a digiuno, quella a stomaco pieno ha determinato riduzioni rispettivamente del 12% e del 42% della  $C_{max}$  e dell'AUC di ezetimibe-glucuronide. Questo effetto del cibo non è considerato clinicamente significativo.

#### Distribuzione

##### *Acido bempedoico*

Il volume di distribuzione apparente (V/F) dell'acido bempedoico era di 18 L. Il legame alle proteine plasmatiche dell'acido bempedoico, del suo glucuronide e del suo metabolita attivo, ESP15228, era rispettivamente 99,3%, 98,8% e 99,2%. L'acido bempedoico non si distribuisce nei globuli rossi.

##### *Ezetimibe*

Ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide sono legati alle proteine del plasma umano rispettivamente per il 99,7% e l'88-92%.

#### Biotrasformazione

##### *Acido bempedoico*

Studi di interazione metabolica *in vitro* suggeriscono che l'acido bempedoico, nonché il suo metabolita attivo e le forme glucuronate, non vengono metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450, né li inibiscono o li inducono.

La principale via di eliminazione dell'acido bempedoico è attraverso il metabolismo in acil glucuronide. L'acido bempedoico viene anche convertito in modo reversibile in un metabolita attivo (ESP15228) in base all'attività dell'aldo-cheto reduttasi osservata *in vitro* nel fegato umano. Il rapporto medio del metabolita/farmaco progenitore in riferimento all'AUC plasmatica per ESP15228 dopo la somministrazione di dosi ripetute è stato del 18% e si è mantenuto costante nel tempo. Sia l'acido bempedoico sia l'ESP15228 vengono convertiti *in vitro* in glucuroconiugati inattivi da UGT2B7. Nel plasma sono stati rilevati acido bempedoico, ESP15228 e le rispettive forme coniugate, dove l'acido bempedoico rappresenta la maggioranza (46%) dell'AUC<sub>0-48h</sub> e il suo glucuronide è la seconda sostanza più presente (30%). ESP15228 e il suo glucuronide rappresentavano rispettivamente il 10% e l'11% dell'AUC<sub>0-48h</sub> plasmatica.

La  $C_{max}$  e l'AUC allo stato stazionario del metabolita attivo equipotente (ESP15228) dell'acido bempedoico in pazienti affetti da ipercolesterolemia sono risultate rispettivamente di 3,0 (1,4) microgrammi/mL e 54,1 (26,4) microgrammi·h/mL. ESP15228 ha probabilmente contribuito in misura minore all'attività clinica complessiva dell'acido bempedoico sulla base dell'esposizione sistemica e delle proprietà farmacocinetiche.

#### *Ezetimibe*

In studi pre-clinici è stato dimostrato che ezetimibe non induce gli enzimi che metabolizzano i farmaci del citocromo P450. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative tra ezetimibe e farmaci noti per essere metabolizzati dai citocromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 e 3A4, o da N-acetiltransferasi. Ezetimibe viene metabolizzato principalmente nell'intestino tenue e nel fegato attraverso la glucuronidazione (una reazione di fase 2) con successiva escrezione biliare. In tutte le specie esaminate è stato osservato un metabolismo ossidativo minimo (una reazione di fase I). Ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide sono i principali composti derivati dai farmaci rilevati nel plasma, che costituiscono rispettivamente circa il 10-20% e l'80-90% del farmaco totale nel plasma. Sia ezetimibe sia ezetimibe-glucuronide vengono eliminati dal plasma lentamente con evidenza di un significativo ricircolo enteroepatico.

#### Eliminazione

##### *Acido bempedoico*

La clearance allo stato stazionario (CL/F) dell'acido bempedoico determinata da un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti affetti da ipercolesterolemia era di 12,1 mL/min dopo un dosaggio giornaliero; la clearance renale dell'acido bempedoico immodificato rappresentava meno del 2% della clearance totale. L'emivita media (DS) per l'acido bempedoico nell'uomo era di 19 (10) ore allo stato stazionario.

In seguito alla somministrazione orale singola di 240 mg di acido bempedoico (1,3 volte la dose raccomandata approvata), il 62,1% della dose totale (acido bempedoico e i suoi metaboliti) è stato recuperato nelle urine, principalmente sotto forma di coniugato acil glucuronide dell'acido bempedoico, e il 25,4% è stato recuperato nelle feci. Meno del 5% della dose somministrata è stato escreto sotto forma di acido bempedoico immodificato, nelle feci e nelle urine combinate.

##### *Ezetimibe*

In seguito alla somministrazione orale di 14C-ezetimibe (20 mg) a soggetti umani, ezetimibe totale (ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide) ha rappresentato circa il 93% della radioattività totale nel plasma. Circa il 78% e l'11% della radioattività somministrata sono stati recuperati rispettivamente nelle feci e nelle urine in un periodo di rilevazione pari a 10 giorni. Dopo 48 ore non vi erano livelli rilevabili di radioattività nel plasma. L'emivita per ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide è di circa 22 ore.

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione renale*

##### Acido bempedoico

La farmacocinetica dell'acido bempedoico è stata esaminata in un'analisi farmacocinetica di popolazione eseguita su dati combinati tratti da tutti gli studi clinici (n = 2.261) per valutare la funzione renale sull'AUC allo stato stazionario dell'acido bempedoico e in uno studio farmacocinetico a dose singola in soggetti con diversi gradi di funzione renale. Rispetto ai pazienti con funzione renale normale, le esposizioni medie all'acido bempedoico sono risultate più elevate nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata, rispettivamente di 1,4 volte (90% PI: 1,3, 1,4) e di 1,9 volte (90% PI: 1,7, 2,0) (vedere paragrafo 4.4).

Vi sono informazioni limitate riguardo ai pazienti con compromissione renale severa; in uno studio a dose singola, l'AUC dell'acido bempedoico era aumentata di 2,4 volte nei pazienti (n = 5) con



compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) rispetto a quelli con funzione renale normale. Gli studi clinici di Nustendi non hanno incluso pazienti con malattia renale allo stadio terminale in dialisi (vedere paragrafo 4.4).

#### Ezetimibe

Dopo una dose singola da 10 mg di ezetimibe in pazienti con malattia renale severa (n = 8; CrCl media ≤ 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), l'AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 1,5 volte rispetto ai soggetti sani (n = 9). Questo risultato non è considerato clinicamente significativo. Un altro paziente in questo studio (sottoposto precedentemente a trapianto renale e trattato con molteplici medicinali, tra cui ciclosporina) ha avuto un'esposizione a ezetimibe totale 12 volte maggiore.

#### *Compromissione epatica*

Nustendi non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa a causa degli effetti non noti della maggiore esposizione a ezetimibe.

#### Acido bempedoico

La farmacocinetica dell'acido bempedoico e del suo metabolita (ESP15228) è stata studiata in pazienti con funzione epatica normale o con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh A o B) a seguito di una singola dose (n = 8/gruppo). Rispetto ai pazienti con funzione epatica normale, la C<sub>max</sub> e l'AUC medie dell'acido bempedoico sono diminuite rispettivamente dell'11% e del 22% nei pazienti con compromissione epatica lieve e del 14% e del 16% nei pazienti con compromissione epatica moderata. Non si prevede che ciò comporti una minore efficacia. L'acido bempedoico non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C).

#### Ezetimibe

Dopo una dose singola da 10 mg di ezetimibe, l'AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 1,7 volte nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A), rispetto ai soggetti sani. In uno studio con dosi multiple (10 mg al giorno), della durata di 14 giorni, condotto su pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B), l'AUC media per l'ezetimibe totale era aumentata di circa 4 volte il giorno 1 e il giorno 14 rispetto ai soggetti sani.

#### *Altre popolazioni speciali*

#### Acido bempedoico

Negli studi controllati con placebo, di 3.621 pazienti trattati con acido bempedoico, 2.098 (58%) avevano un'età > 65 anni. Non sono state osservate differenze complessive in termini di sicurezza o di efficacia tra questi pazienti e i pazienti più giovani.

La farmacocinetica dell'acido bempedoico non è stata influenzata dall'età, dal genere o dalla razza. Il peso corporeo ha rappresentato una covariata statisticamente significativa. Il quartile più basso del peso corporeo (< 73 kg) è stato associato a un'esposizione maggiore di circa il 30%. L'aumento dell'esposizione non è stato clinicamente significativo e non sono raccomandati aggiustamenti della dose in base al peso.

#### Ezetimibe

#### *Geriatria*

In uno studio con dosi multiple, con una somministrazione di ezetimibe di 10 mg una volta al giorno per 10 giorni, le concentrazioni plasmatiche per l'ezetimibe totale erano circa 2 volte superiori nei soggetti sani più anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti più giovani. La riduzione dell'LDL-C e il profilo di sicurezza sono paragonabili tra soggetti anziani e giovani trattati con ezetimibe.

#### *Genere*

Le concentrazioni plasmatiche per ezetimibe totale sono leggermente più alte (di circa il 20%) nelle donne in confronto agli uomini. La riduzione dell'LDL-C e il profilo di sicurezza sono paragonabili tra uomini e donne trattati con ezetimibe.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

#### Nustendi

La somministrazione concomitante di acido bempedoico con dosi di ezetimibe nei ratti a esposizioni totali sistemiche > 50 volte l'esposizione clinica umana non ha alterato il profilo tossicologico dell'acido bempedoico né di ezetimibe. L'acido bempedoico in combinazione con ezetimibe non ha alterato gli effetti sul profilo dello sviluppo embriofetale di acido bempedoico o ezetimibe.

#### Acido bempedoico

La batteria standard di studi di genotossicità non ha identificato alcun potenziale mutageno o clastogeno dell'acido bempedoico. Negli studi di cancerogenicità a lungo termine condotti su roditori, l'acido bempedoico ha aumentato l'incidenza di tumori epatocellulari e tumori follicolari della tiroide nei ratti maschi e di tumori epatocellulari nei topi maschi. Poiché si tratta di tumori comuni osservati negli esperimenti a lungo termine nei roditori e il meccanismo della tumorigenesi è secondario all'attivazione di recettori attivati da proliferatori perossisomiali (PPAR-alfa) specifici per i roditori, non si ritiene che questi tumori si traducano in un rischio per l'uomo.

Solo nei ratti sono stati osservati aumento del peso del fegato e ipertrofia epatocellulare, parzialmente regrediti dopo un periodo di recupero di 1 mese a  $\geq 30$  mg/kg/giorno o a 4 volte l'esposizione nell'uomo a 180 mg. In entrambe le specie sono stati osservati a dosi tollerate alterazioni reversibili e non avverse dei parametri di laboratorio indicative di questi effetti epatici, diminuzioni dei globuli rossi e dei parametri di coagulazione, e aumenti di azoto ureico e creatinina. Negli studi cronici, la dose senza effetto avverso osservabile (NOAEL) per la risposta avversa è stata di 10 mg/kg/giorno e 60 mg/kg/giorno associata a esposizioni inferiori e 15 volte l'esposizione umana a 180 mg, rispettivamente nei ratti e nelle scimmie.

L'acido bempedoico non è risultato teratogeno né tossico per embrioni o feti in femmine di coniglio gravide a dosi fino a 80 mg/kg/giorno o 12 volte l'esposizione sistemica nell'uomo a 180 mg. Il trattamento con acido bempedoico di femmine di ratto gravide a 10, 30, e 60 mg/kg/giorno durante l'organogenesi aveva diminuito il numero di feti vitali e ridotto il peso corporeo fetale a  $\geq 30$  mg/kg/giorno o 4 volte l'esposizione sistemica nell'uomo a 180 mg. Una maggiore incidenza di reperti scheletrici fetali (scapola e costole piegate) è stata osservata a tutte le dosi, a esposizioni al di sotto dell'esposizione sistemica nell'uomo a 180 mg. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale, le femmine di ratto gravide, cui era stato somministrato acido bempedoico a 5, 10, 20 e 30 mg/kg/giorno durante la gravidanza e l'allattamento, hanno manifestato effetti materni avversi a  $\geq 20$  mg/kg/giorno e una riduzione del numero di cuccioli vivi e della sopravvivenza dei cuccioli, della crescita e dell'apprendimento dei cuccioli, e della memoria a  $\geq 10$  mg/kg/giorno, con esposizioni materne a 10 mg/kg/giorno, inferiori all'esposizione nell'uomo a 180 mg.

La somministrazione di acido bempedoico a ratti maschi e femmine prima dell'accoppiamento e fino al giorno di gestazione 7 nelle femmine ha determinato alterazioni nella ciclicità estrale, diminuzione del numero di corpi lutei e impianti a  $\geq 30$  mg/kg/giorno senza effetti sulla fertilità maschile o femminile o sui parametri spermatici a 60 mg/kg/giorno (rispettivamente 4 e 9 volte l'esposizione sistemica nell'uomo a 180 mg).

#### Ezetimibe

Studi sugli animali relativi alla tossicità cronica di ezetimibe non hanno identificato alcun organo bersaglio per gli effetti tossici. Nei cani trattati per quattro settimane con ezetimibe ( $\geq 0,03$  mg/kg/giorno) la concentrazione di colesterolo nella bile cistica era aumentata di un fattore da 2,5 a 3,5. Tuttavia, in uno studio durato un anno condotto su cani con dosi fino a 300 mg/kg/giorno non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di colelitiasi o di altri effetti epatobiliari. La significatività di questi dati per l'uomo non è nota. Non si può escludere un rischio litogeno associato all'uso terapeutico di ezetimibe.

Negli studi di somministrazione concomitante di ezetimibe con statine, gli effetti tossici osservati erano essenzialmente quelli tipicamente associati alle statine. Alcuni degli effetti tossici sono stati più marcati di quelli osservati durante il trattamento con le statine in monoterapia. Ciò viene attribuito alle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nella terapia con somministrazione concomitante. Casi di miopatia si sono verificati nei ratti solo a seguito di esposizione a dosi molte volte superiori alla dose terapeutica umana (circa 20 volte il livello di AUC per le statine e da 500 a 2.000 volte il livello di AUC per i metaboliti attivi).

In una serie di saggi *in vivo* e *in vitro* ezetimibe, somministrato in monoterapia o in concomitanza con statine, non ha mostrato alcun potenziale genotossico. I test di cancerogenesi a lungo termine su ezetimibe sono risultati negativi.

Ezetimibe non ha avuto alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi o femmine, né è risultato essere teratogeno in ratti o conigli, né ha influenzato lo sviluppo prenatale o postnatale. Ezetimibe ha attraversato la barriera placentare in femmine di ratto e coniglio gravide cui erano state somministrate dosi multiple di 1.000 mg/kg/giorno. La somministrazione concomitante di ezetimibe e statine non è risultata teratogena nei ratti. Nelle femmine di coniglio gravide è stato osservato un numero limitato di deformità scheletriche (vertebre toraciche e caudali fuse, numero ridotto di vertebre caudali). La somministrazione concomitante di ezetimibe con lovastatina ha provocato effetti embriofetali.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Sodio amido glicolato (tipo A)  
Idrossipropilcellulosa (E463)  
Stearato di magnesio (E470b)  
Silice colloidale anidra (E551)  
Sodio laurilsolfato (E487)  
Povidone (K30) (E1201)

#### Rivestimento con film

Alcool polivinilico parzialmente idrolizzato (E1203)  
Talco (E553b)  
Biossido di titanio (E171)  
Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132)  
Glicerolo mono caprilocaprato  
Sodio laurilsolfato (E487)  
Lacca di alluminio contenente blu brillante FCF (E133)

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

36 mesi

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in cloruro di polivinile (PVC)/PCTFE/alluminio.

Confezioni da 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 o 100 compresse rivestite con film.

Blister divisibili per dose unitaria in cloruro di polivinile (PVC)/PCTFE/alluminio.

Confezioni da 10 x 1, 50 x 1 o 100 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Munich  
Germania

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1424/001 - 011

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 27/03/2020

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Germania

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).